

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Mestrado Integrado em Medicina

2013-2014

Dissertação com vista à atribuição do grau de Mestrado

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA ESPONTÂNEA

Fatores Preditivos e Papel da Tomografia Computorizada de
Perfusão no Diagnóstico Precoce da Isquemia Cerebral Tardia

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante: Marta Alexandre Faria Rodrigues da Silva

Dissertação orientada por: Dr.º Ernesto de Carvalho

Porto, junho 2014

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Mestrado Integrado em Medicina

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA

ESPONTÂNEA

Fatores Preditivos e Papel da Tomografia Computorizada de
Perfusão no Diagnóstico Precoce da Isquemia Cerebral Tardia

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante: Marta Alexandre Faria Rodrigues da Silva

Dissertação orientada por: Dr.º Ernesto de Carvalho

Porto
junho 2014

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA,
SUBMETIDA AO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO.

CORRESPONDÊNCIA:

AUTORA: Marta Alexandre Faria Rodrigues da Silva

CATEGORIA: 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto

ENDEREÇO: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

EMAIL: mafr.silva@gmail.com

ORIENTADOR: António Ernesto de Carvalho Pereira

CATEGORIA: Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar e diretor do Serviço de
Neurocirurgia do Centro Hospitalar do Porto

Storms make oaks take deeper roots.

George Herbert

Agradecimentos

O meu reconhecido agradecimento:

Ao meu orientador, Dr.º Ernesto Carvalho, por ter aceite “embarcar” nesta viagem, a qual nem sempre foi fácil e cujo rumo teve, infelizmente, de ser alterado; apesar das adversidades, contei sempre com o seu apoio, muita paciência e disponibilidade. Obrigada por tudo!

À Dr.ª Margarida Lima, regente da Disciplina de Iniciação à investigação Clínica (DIIC) e professora associada convidada do ICBAS/UP, pela disponibilidade, compreensão, dedicação e apoio quando mais necessitei e, sobretudo, por me ter ensinado uma das mais sábias lições: a de que devemos adaptar-nos às circunstâncias da vida, escolhendo em que alturas lutar e em que situações devemos simplesmente aceitar e seguir em frente. Agradeço o exemplo que me deu, enquanto profissional íntegra, dedicada e enquanto pessoa, ajudando-me a crescer.

Ao Dr.º Eduardo Cunha, médico interno do Serviço de Neurocirurgia do CHP, por todo o apoio, disponibilidade e pelos conhecimentos de Doppler transcraniano que tão gentilmente me transmitiu no período de recolha de dados para o projeto de investigação que infelizmente tivemos de suspender.

À minha querida amiga Maria João Dias, pela força que me deu, pelo carinho, por ter sido a minha parceira constante nestes anos difíceis e nos quais tanto mudamos, por estar presente em todos os momentos, desde os melhores aos menos bons – muito obrigada!!

Aos meus pais, pelo amor e compreensão infindáveis, por me terem ensinado a importância do trabalho honesto e árduo e de me manter fiel a mim mesma e àquilo em que acredito, independentemente de tudo. A eles, o maior dos agradecimentos!

ÍNDICE GERAL

| | |
|---|-----------|
| I - ÍNDICE DE FIGURAS..... | 7 |
| II - ÍNDICE DE TABELAS..... | 8 |
| III - LISTA DE ABREVIATURAS | 9 |
| IV - RESUMO..... | 11 |
| V - ABSTRACT..... | 12 |
| VI - INTRODUÇÃO | 13 |
| VII - MATERIAL E MÉTODOS | 15 |
| VIII – CONTEXTUALIZAÇÃO | 16 |
| 8.1. EPIDEMIOLOGIA E PROGNÓSTICO | 16 |
| 8.2. FATORES DE RISCO | 17 |
| 8.3. ETIOLOGIA | 19 |
| 8.3.1. <i>HSA aneurismática</i> | 19 |
| 8.4. CLÍNICA E DIAGNÓSTICO | 21 |
| 8.5. COMPLICAÇÕES – RE-HEMORRAGIA E HIDROCEFALIA..... | 23 |
| IX - ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA | 24 |
| 9.1. ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA E VASOESPASMO | 24 |
| 9.2. UNIFORMIZAÇÃO DOS CONCEITOS RELATIVOS À ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA | 28 |
| X - FATORES PREDITIVOS DE ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA | 30 |
| XI - DIAGNÓSTICO DA ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA..... | 32 |
| 11.1 AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO CEREBRAL - TCP..... | 33 |
| XII – CONCLUSÃO..... | 37 |
| XIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 38 |
| ANEXOS | 44 |

I - ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Critérios para rastreio de aneurismas intracranianos. | 45 |
| Figura 2. Artérias do círculo de Willis e localização mais comum de aneurismas | 46 |
| Figura 3. Hemorragia perimesencefálica não aneurismática. | 47 |
| Figura 4. Tratamento endovascular. | 48 |
| Figura 5. Tratamento cirúrgico. | 49 |
| Figura 6. Algoritmo diagnóstico da HSA | 50 |
| Figura 7. Hidrocefalia aguda após HSA. | 51 |
| Figura 8. Mapas de perfusão. | 52 |
| Figura 9. Diagnóstico de ICT com TCP. | 53 |

II - ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Causas raras de HSA. | 54 |
| Tabela 2. Diagnóstico diferencial de cefaleia de início súbito e severa. | 55 |
| Tabela 3. Escalas de classificação clínica para HSA aneurismática – Hunt and Hess e Escala da Federação Mundial de Neurocirurgiões. | 56 |
| Tabela 4. Escala de Coma de Glasgow. | 57 |
| Tabela 5. Escala de Fisher. | 58 |

III - LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| HSA | – Hemorragia subaracnoideia |
| LCR | – Líquido cefalorraquidiano |
| AVC | – Acidentes vasculares cerebrais |
| ICT | – Isquemia cerebral tardia |
| TC | – Tomografia computadorizada |
| TCP | – TC de perfusão |
| HTA | – Hipertensão arterial |
| ANR | – Aneurisma não roto |
| PL | – Punção lombar |
| Angio-TC | – Angiografia por TC |
| Angio-RM | – Angiografia por ressonância magnética |
| EFMN | - Escala da Federação Mundial de Neurocirurgias |
| ECG | – Escala de Coma de Glasgow |
| FSC | – Fluxo sanguíneo cerebral |
| DTC | – Doppler transcraniano |
| PET | - Tomografia por emissão de positrões |
| RM | – Ressonância magnética |
| ACM | – Artéria cerebral média |
| VSC | – Volume sanguíneo cerebral |
| TMT | – Tempo médio de trânsito |

Todas as imagens e tabelas foram reproduzidas com autorização dos respetivos autores/revistas de publicação.

Reproduções parciais deste documento serão autorizadas na condição que seja mencionado o Autor e feita referência a Mestrado Integrado em Medicina – 2013/2014 – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2014.

IV - RESUMO

A hemorragia subaracnoideia espontânea é uma entidade devastadora, apresentando uma elevada taxa de mortalidade e conferindo um prognóstico adverso aos doentes que sobrevivem. Das complicações associadas à hemorragia subaracnoideia e que contribuem para o mau prognóstico dos doentes, a isquemia cerebral tardia é sem dúvida a mais importante, afetando cerca de 30% dos doentes, entre o 3º e o 14º dias após o *ictus*.

Nos últimos anos, a investigação clínica e laboratorial possibilitou progressos consideráveis na abordagem aos doentes com hemorragia subaracnoideia, mas a fisiopatologia da isquemia cerebral tardia continua a não ser clara, limitando as estratégias terapêuticas disponíveis. Os fatores preditivos (clínicos e imagiológicos) estabelecidos até agora permitem reconhecer, com alguma segurança, os doentes que estarão mais propensos a desenvolver estes défices isquémicos tardios, permitindo uma abordagem terapêutica dirigida aos casos de maior risco. Já o futuro da avaliação imagiológica dos doentes para prevenção dos danos isquémicos tardios parece residir nas técnicas que avaliam o grau de perfusão cerebral, como a tomografia computadorizada de perfusão, sendo que as técnicas classicamente utilizadas (que se baseiam na detecção do vasoespasma cerebral, como o doppler transcraniano) falham na identificação de todos os doentes em risco de isquemia cerebral tardia.

Com este trabalho pretende-se fazer uma breve revisão inicial dos aspetos essenciais da hemorragia subaracnoideia espontânea, seguida de uma abordagem da problemática da definição e dos consensos mais atuais sobre isquemia cerebral tardia. Serão abordados os aspectos mais recentes relativamente ao diagnóstico precoce da isquemia cerebral tardia, salientando-se o papel dos fatores preditivos e da tomografia computadorizada de perfusão.

Palavras-chave: Hemorragia subaracnoideia espontânea; isquemia cerebral tardia; fatores preditivos; perfusão cerebral; vasoespasma cerebral; doppler transcraniano; tomografia computadorizada de perfusão.

V - ABSTRACT

Spontaneous subarachnoid hemorrhage is a devastating entity, showing a high mortality rate and an unfavourable prognosis for patients who survive. Among the complications related to subarachnoid hemorrhage which contribute to a poorer outcome, delayed cerebral ischemia is definitely the most important of all, affecting 30% of the patients, between days 3 and 14 after ictus.

In recent years, clinical and laboratorial research allowed considerable progress on the approach to subarachnoid hemorrhage patients, but the delayed cerebral ischemia's physiopathology remains uncertain, restraining available therapeutic strategies. Acknowledged clinical and imagiologic predictive factors allow us to recognize, with some safety, those patients who are at a higher risk to develop such delayed ischemic deficits, leading to a more narrowed therapeutic approach towards the higher risk cases. Meanwhile, the future of imagiologic evaluation in order to prevent delayed ischemic deficits seems to rely on techniques that evaluate brain perfusion, such as perfusion computed tomography, since traditionally-used techniques (which detect cerebral vasospasm, like transcranial doppler) fail to identify all the patients at risk of delayed cerebral ischemia.

This paper aims to review briefly the essential aspects of spontaneous subarachnoid hemorrhage, followed by a reflection on the inconsistency of delayed cerebral ischemia's definitions and its most recent consensus. Early detection of delayed cerebral ischemia's most recent issues will be attended, giving emphasis to the role of predictive factors and perfusion computed tomography.

Key-words: spontaneous subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral ischemia; predictive factors; brain perfusion; cerebral vasospasm; transcranial doppler; perfusion computed tomography.

VI - INTRODUÇÃO

Quando Hipócrates (460-37 AC)⁽¹⁾ escreveu “When persons in good health are suddenly seized with pains in the head, and straightway are laid down speechless, and breathe with stertor, they die in seven days”, reconhecia já a hemorragia subaracnoideia (HSA) como uma entidade caracterizada pelo aparecimento súbito e consequências tardias que frequentemente culminam na morte dos doentes⁽¹⁾. A HSA – definida como a presença de sangue arterial no espaço subaracnoideu, normalmente apenas preenchido por líquido cefalorraquidiano (LCR)⁽²⁾ e que, quando espontânea, geralmente resulta da ruptura de um aneurisma intracraniano^{(2),(3),(4)} – apresenta uma incidência estável nos últimos anos e que contribui pouco para a incidência global de acidentes vasculares cerebrais (AVC)^{(3),(Sudlow and Warlow, 1997 citado por 4)}; porém, a sua mortalidade global é impressionante (estando descrito na literatura uma mortalidade tão alta quanto 50%^{(Hop et al., 1997, citado por 2),(4)}) e o prognóstico dos sobreviventes continua a ser desfavorável^{(3),(4),(5)}.

Entre as complicações da HSA que afetam uma proporção considerável de doentes e agravam a sua condição clínica, a isquemia cerebral tardia (ICT) continua a ser o evento singular mais importante na determinação da morbimortalidade dos doentes que sobrevivem à hemorragia aneurismática inicial⁽¹⁾, (Kassell N et al., 1990, citado por 6),(7),(8). Os mecanismos etiopatogénicos da ICT continuam a não estar completamente esclarecidos^{(1),(6)}, limitando as estratégias terapêuticas disponíveis⁽⁶⁾. Inicialmente, os danos neurológicos tardios foram atribuídos unicamente ao vasoespasma⁽⁶⁾ mas, perante a publicação de estudos que contradiziam tal teoria^{(9),(10),(11)}, o paradigma da investigação alterou-se, dando lugar a um interesse crescente por outros mecanismos^{(1),(6),(12),(13)}. À luz dos novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da ICT, deixou de ser correto utilizar os termos vasoespasma e ICT de forma indissociável^{(6),(9),(10),(11),(14)} e, perante a heterogeneidade de conceitos e termos utilizados na literatura até então, em 2010 um grupo de investigadores⁽¹⁴⁾ decidiu padronizar a terminologia relativa à ICT, recomendando que o termo “vasoespasma” fosse apenas utilizado para referir as alterações radiográficas⁽¹⁴⁾.

Contudo, existem ainda aspectos que carecem de consenso científico, como é o caso dos fatores preditivos de ICT. Apenas a grande quantidade de sangue subaracnoideu presente na tomografia computadorizada (TC) inicial e o mau estado neurológico à admissão são fatores preditivos consensuais^(van Gijn J. et al., 2007; Adams HP et al., 1987; Fisher CM et al., 1980, citados por 8) que permitem identificar os doentes com maior risco de desenvolver esta complicação. Outros fatores clínicos e imagiológicos, muitas

vezes relatados por diversos estudos como fatores preditivos, apresentaram numa revisão sistemática recentemente elaborada⁽⁸⁾ níveis de evidência mais fracos, sendo que alguns deles parecem mesmo não predizer a ocorrência da ICT (como é o caso da localização do aneurisma)⁽⁸⁾.

A avaliação sistemática dos doentes após o *ictus* é fundamental, pois a detecção precoce de défices isquémicos tardios permite uma intervenção atempada, prevenindo défices permanentes⁽¹⁵⁾. Com o recente consenso quanto à etiologia multifatorial da ICT⁽⁶⁾ e dadas as limitações das avaliações clínica e fisiológica^{(9),(10),(11),(Rabinstein AA et al., 2005; Schmidt JM et al., 2008, citados por 15),(16)}, o futuro da avaliação dos doentes parece residir em técnicas que avaliem o grau de perfusão cerebral^{(9),(11),(16),(Jost SC et al., 2005; Dankbaar JW et al., 2009; van der Schaaf I et al., 2006, citados por 17)}, como é o caso da TC de perfusão (TCP). A TCP surge como uma tecnologia promissora^(van der Schaaf I et al., 2006, citado por 17), largamente disponível, não invasiva⁽¹⁸⁾, que fornece informação hemodinâmica e prognóstica, ocupando uma posição de destaque na literatura mais recente sobre a HSA.

Neste trabalho pretende-se fazer uma breve contextualização acerca da hemorragia subaracnoideia espontânea e da problemática da definição e dos consensos mais atuais sobre isquemia cerebral tardia. Os aspectos mais recentes do diagnóstico precoce da isquemia cerebral tardia serão abordados, salientando-se o papel dos fatores preditivos e da TCP.

VII - MATERIAL E MÉTODOS

Para esta revisão bibliográfica foi utilizado o motor de pesquisa *PubMed* e o portal *B-on*, tendo sido consultados artigos de revisão e artigos originais, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados em revistas indexadas na MedLine até à atualidade (maio 2014). Os conteúdos pesquisados foram “subarachnoid h(a)emorrhage”, “unruptured aneurysms”, “vasospasm”, “delayed cerebral ischemia”, “early brain injury”, “perfusion computed tomography”, “transcranial doppler” e “subarachnoid hemorrhage guidelines”. Foram cruzadas as palavras “subarachnoid h(a)emorrhage” com “risk factors”, “screening”, “rebleeding”, “hydrocephalus”, “transcranial doppler” e “perfusion computed tomography”; “delayed cerebral ischemia” com “predictors” e “risk factors”.

A seleção dos artigos teve como critérios a pertinência dos mesmos relativamente aos assuntos abordados, a evidência apresentada e o fator de impacto da revista de publicação. Os artigos selecionados não disponíveis gratuitamente foram requisitados aos autores por correio eletrónico. Devido à natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data das publicações.

VIII – CONTEXTUALIZAÇÃO

8.1. Epidemiologia e prognóstico

Ao contrário dos outros tipos de AVC, a incidência da HSA tem-se mantido estável nos últimos 30 anos – cerca de 10 novos casos/100.000 pessoas ao ano.^(Linn et al., 1996, citado por 2) Apesar da incidência aumentar com a idade^{(Mayberg et al., 1994, citado por 2), (Group, 2000, citado por 3)}, a HSA tende a surgir numa idade bastante inferior à de outros tipos de AVC (50-55 anos^{(Nieuwkamp et al., 2005, citado por 1), (Mayberg et al., 1994, citado por 2)}), o que contribui para o seu forte impacto socioeconómico. Fatores como geografia, género e raça afetam a sua incidência: Finlândia e Japão apresentam maiores taxas de incidência relativamente a outros países^{(Hop et al., 1997; Linn et al., 1996; Teunissen et al., 1996, citados por 4), (de Rooij et al., 2007, citado por 17)} e as mulheres e os indivíduos de raça negra têm um risco superior (de 1,6 vezes^{(Lindsay et al., 1983, citado por 2), (Linn et al., 1996, citado por 4)} e 2,1 vezes^{(Broderick et al., 1992, citado por 2), (Broderick et al., 1992, citado por 4)}, respetivamente).

A HSA é uma causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo⁽¹³⁾, contribuindo para 5-25%^{(Johnston et al., 1998 citado por 4), (Johnston et al., 1998, citado por 2), (17)} de todas as mortes relacionadas com AVC, apesar de corresponder a apenas 3-5% dos casos de AVC^{(3), (Sudlow and Warlow, 1997 citado por 4)}. A mortalidade global pode atingir os 50%^{(Hop et al., 1997, citado por 2), (3)} (havendo uma tendência decrescente graças aos avanços na abordagem intra-hospitalar⁽¹⁹⁾), com 10 a 20% das mortes a ocorrerem mesmo antes da admissão hospitalar^{(Huang and van Gelder, 2002, citado por 1), (4)}. Para os indivíduos que sobrevivem, o prognóstico continua a ser desfavorável, apesar dos avanços médicos: 20-33% ficam dependentes^{(Broderick et al., 1994, citado por 2), (Hop et al., 1997, citado por 2), (3), (4)} e até 27-46% dos sobreviventes podem vir a desenvolver défices cognitivos a longo prazo^{(Mayer SA et al., 2002; Hackett ML, Anderson CS, 2000, citados por 2), (Wong GK et al., 2009; Wong GK et al., 2010; Schweizer TA et al., 2012, citados por 20)}, bem como depressão⁽²¹⁾ e perturbações do sono^(Mayer SA et al., 2002; Hackett ML, Anderson CS, 2000, citados por 2). O impacto da HSA é de tal ordem significativo que 25-27% de todos os anos de vida potencial perdidos associados a AVC antes dos 65 anos⁽¹⁷⁾ se devem à sua ocorrência. Adicionalmente, a HSA representa uma causa de morte súbita em cerca de 20% dos casos^(Johnston et al., 1998, citado por 2).

Todas estas implicações da HSA associam-se a gastos consideráveis dos recursos do sistema de saúde, principalmente relacionados com a hospitalização.⁽²²⁾

8.2. Fatores de risco

Cerca de 3% da população geral tem um aneurisma intracraniano^{(Vlak MH et al., 2011, citado por 23),(Rinkel GJ et al., 1998, citado por 24)}, mas apenas uma pequena percentagem desses aneurismas rompe^{(Linn et al., 1996, citado por 2),(Linn et al., 1996, citado por 3)}. O conhecimento dos fatores de risco para HSAⁱ é importante para a sua prevenção primária^(Bederson JB et al., 2009, citado por 25), estando descritos na literatura tanto fatores de risco modificáveis (comportamentais) como não modificáveis (género feminino, raça negra e fatores genéticos)^{(2-4),(17),(23-30)}.

Os fatores de risco comportamentais são, pelo menos em parte, distintos dos habitualmente descritos para outros tipos de AVC⁽³⁾: enquanto que o tabagismo, a hipertensão arterial (HTA), o alcoolismo e o consumo de drogas simpaticomiméticas (como a cocaína) aumentam o risco de HSA^{(2-4),(17),(23-25),(27-30)} a hipercolesterolemia e a diabetes mellitus parecem ser fatores protetores^{(Feigin et al., 2005, citado por 3),(23),(30)}. Entre os fatores de risco salienta-se o tabagismo (contribui para cerca de 40% dos casos^(Kissela BM et al., 2002; Juvela S. et al., 1993; Bonita R., 1986; Longstreth WT Jr et al., 1992; Ruigrok YM et al., 2001, citados por 24)), que atua sinergicamente com a HTA no aumento do risco da HSA^{(23),(25)}. O risco decorrente do uso de contraceptivos orais (nomeadamente estrogénicos) é controverso.^{(Teunissen et al., 1996, citado por 4), (Johnston et al., 1998, citado por 4),(Feigen VL et al., 2005, citado por 24),(31)}

A influência dos fatores genéticos foi descrita, pela primeira vez, em 1942, com o relato da ocorrência de HSA em vários membros da mesma família^(O'Brien et al., 1942, citado por 32), mais tarde, estudos demonstraram a maior prevalência de HSA^(Schievink, 1997, citado por 4) e de aneurismas não rotos (ANR)^{(Bromberg et al., 1995, citado por 33),(Bor AS et al., 2008; Vlak MH et al., 2011, citados por 34),(Ronkainen A. et al., 1994, citado por 35),(36),(37),(38)} em indivíduos com antecedentes familiares de HSA. A história familiar positiva de HSA (ter pelo menos um familiar de 1º grau afetado⁽²⁶⁾) também se associa a doença aneurismática múltipla, a aneurismas de maiores dimensões^{(Ruigrok et al., 2004, citado por 26), (Bromberg JEC et al., 1995; Ronkainen A. et al., 1993; Ruigrok YM et al., 2004, citados por 39)} e a maior risco de ruptura^{(Rinkel et al., 1998, citado por 26),(Bor AS et al., 2008; Broderick JP et al., 2009, citados por 34)}, sendo que os doentes tendem a sofrer da patologia numa faixa etária mais precoce, observando-se o fenómeno de antecipação^(Bromberg et al., 1995; Struycken et al., 2003, citados por 26). Quanto ao grau de parentesco, o risco de HSA é consideravelmente superior (12 vezes) em familiares de 1º grau (pais, filhos e irmãos)^{(Bromberg et al., 1995; Schievink et al., 1995; Wang et al., 1995; De Braekeleer et al., 1996; Gaist}

ⁱ Os fatores de risco para HSA são comuns, em parte, aos fatores que promovem a formação e o crescimento dos aneurismas.^{(23-25); (Juvela S. et al., 2001, citado por 35);(43)}

et al., 2000, citados por 4),(32), sendo que o risco em familiares de 2º grau ainda não é consensual^{(Bromberg et al., 1995, citado por 4),(32)}. Assim, o risco de HSA num determinado indivíduo varia positivamente com o número de familiares afetados e o grau de proximidade de parentesco desses familiares.^{(26),(32)} A contribuição da genética é também evidente pela associação da HSA com outras patologias de transmissão hereditária, nomeadamente distúrbios do tecido conjuntivo (síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV e doença de Marfan), neurofibromatose tipo 1 e doença poliquística renal autossômica dominante^{(Schievink et al., 1994, citado por 2),(3),(4),(Rinkel GJ et al.,1998,citado por 24)}, sendo esta última a que mais vezes é encontrada em doentes com HSA^(Schievink et al., 1992, citado por 4). O rastreio de aneurismas intracranianos está preconizado para indivíduos com dois ou mais familiares de 1º grau afetados ou com doença poliquística renal autossômica dominante, entre os 20 e 60-70 anos.⁽²⁶⁾ (ver figura 1)

Apesar destas evidências sugerirem uma grande influência dos fatores genéticos, um grupo de investigadores⁽³³⁾ demonstrou que os indivíduos com história familiar mais marcada (dois ou mais familiares de 1º grau afetados) eram também aqueles que apresentavam mais fatores de risco comportamentais; além disso, estima-se que os fatores de risco comportamentais contribuam, individualmente, em cerca de 20% para o risco de HSA, enquanto que a história familiar positiva apenas concorre para 10-11% do risco^{(26),(Ruigrok et al., 2001, citado por 33),(Ronkainen A. Et al., 19993;Schievink WI et al., 1995, citados por 35)}. Dado que a associação de comportamentos relacionados com a saúde, tal como o tabagismo, é maior entre membros de uma família que na população geral^(Wang PS et al., 1995; Carmelli D. et al., 1992, citados por 24), os aneurismas familiares não são necessariamente genéticos⁽⁴⁰⁾; de facto, fatores genéticos e comportamentais parecem interagir para o fenómeno do cluster familiar da HSA^{(Connolly ES Jr et al., 2011; Raising I et al., 2012; Woo D. et al., 2009, citados por 34),(35)}.

Um episódio prévio de ruptura de aneurisma intracraniano também aumenta o risco de nova HSA^{(17),(26)}. Tal pode dever-se: 1) à reabertura do aneurisma ocluído previamente (complicação conhecida da oclusão endovascular com prótese endovascular)⁽²⁶⁾, 2) à ruptura de outros aneurismas pré-existentⁱⁱ, que apresentavam dimensões reduzidas no momento da primeira HSA (não sendo detetados pela angiografia efetuada nesse momento)^(Juvela et al., 1993, citado por 26) ou 3) à formação de aneurismas *de novo*, cujo risco é maior em doentes previamente tratados com sucesso para ruptura aneurismática^{(Juvela S. et al.,2001; Tsutsumi K. Et al.,2001; Wermer MJ. et al.,2008, citados por 24),(26)}.

ⁱⁱ Estima-se que existam múltiplos aneurismas em 20-30% dos doentes com HSA.^{(7),(26),(40)}

8.3. Etiologia

Apesar da maioria dos casos de HSA se dever a traumatismo craniano⁽⁴¹⁾, a presença de sangue no espaço subaracnoideu pode ocorrer espontaneamente⁽⁷⁾. Em 75-85% dos casos de HSA espontânea, a causa é a ruptura de aneurismas intracranianos^{(35),(39)}, (Rinkel GJ et al.,1993;van Gijn J.,Rinkel GJE, 2001, citados por 41), os quais se desenvolvem sobretudo no círculo de Willis^{(7),(39)}, (Schievink, 1997; Doenitz et al., 2010; Gao et al., 2008, citados por 42), (Sengupta and McAllister,1986,citado por 43) (*ver figura 2*); os restantes eventos são secundários a hemorragia perimesencefálica (cerca de 10%)⁽³⁹⁾, (van Gijn J et al.,1985;van der Schaaf IC et al.,2004, citados por 41) e a outras causas raras (cerca de 5%)⁽³⁹⁾. (*ver figura 3 e tabela 1*)

8.3.1. HSA aneurismática

Os aneurismas intracranianos são dilatações patológicas dos vasos intracranianos⁽³⁵⁾ resultantes de fatores hemodinâmicos e genéticos que se associam a alterações estruturais da parede vascular, tornando-a mais propensa à ruptura^{(35),(42)}. Os aneurismas podem ser saculares ou fusiformes; a ruptura de um aneurisma sacular (o tipo mais comum) é a principal responsável pela ocorrência de HSA espontânea. (van Gijn and van Dongen,1980;Kassell et al.,1990;Velthuis et al.,1998, citados por 4), (35)

Considera-se que os aneurismas são lesões adquiridas e não congénitas^{(Stehbens WE,1989, citado por 35),(Rinkel GJE et al.,1998, citado por 39),(42)}, cuja formação parece ser desencadeada por um dano na parede vascular associado a um desequilíbrio no *remodeling* vascular^{(35),(44)}. A alteração anatómica das artérias cerebrais relacionada com a idade e a aterosclerose é um processo conhecido e envolvido na patogénese de outras condições neurológicas, como a nevralgia do trigémio⁽⁴²⁾; na HSA, a tortuosidade das artérias faz com que determinadas áreas fiquem mais sujeitas à tensão de cisalhamento produzida pelo fluxo sanguíneo⁽⁴²⁾, justificando porque os aneurismas se tendem a formar nas bifurcações arteriais^{(4),(39),(42)}. Contudo, a fraqueza estrutural da artéria não é condição suficiente para a formação aneurismática^(Stehbens,1989, citado por 4) – é também necessário que uma alteração hemodinâmica dramática ocorra^{(35),(42)}. A HTA, ao criar o stress hemodinâmico necessário, participa na formação e crescimento dos aneurismas^{(Hashimoto N. et al.,1978;Hashimoto N. et al.,1987;Morimoto M. et al.,2002, citados por 35),(Gao L. et al.,2008,citado por 42),(44)} e o seu tratamento é uma estratégia defendida tanto na prevenção como na abordagem da HSA^{(17),(26),(42),(43),(45),(46)}. Outro mecanismo envolvido na patogénese dos aneurismas é a inflamação crónica da parede arterial^{(Aoki T. and Nishimura M.,2010,citados por 17),(Aoki T. and Nishimura M.,2011,citados por 35),(44)}, que provavelmente diminui a força de tensão do vaso e é

induzida quer pela força hemodinâmica do fluxo sanguíneo^(Aoki T. et al., 2011, citado por 42), quer por outro fator de risco conhecido para HSA – o fumo do tabaco^{(35),(44)}. Assim sendo, o tabagismo e a HTA parecem interagir nas vias patogénicas da formação aneurismática, tal como é apoiado pela recente descoberta do seu efeito sinérgico no aumento do risco de HSA^{(23),(25),(47)}.

Os aneurismas intracranianos podem ser assintomáticos (constituindo achados incidentais em exames imagiológicos, por exemplo) ou manifestar-se quando rompem (originando uma HSA) ou enquanto lesões ocupantes de espaçoⁱⁱⁱ.^{(40),(43),(48)}. A maioria dos aneurismas nunca chega a sofrer ruptura^{(35),(39),(43)}, pelo que os mecanismos que conduzem à formação aneurismática não são inteiramente os mesmos que levam à sua ruptura^{(35),(49)}; além disso, parece que a patofisiologia dos aneurismas que rompem é distinta da dos ANR⁽³⁵⁾. A abordagem dos ANR deve, por conseguinte, ter em conta o risco de ruptura aneurismática, uma vez que o tratamento profilático (endovascular ou cirúrgico – *ver figuras 4 e 5*)^{(43),(40)} não é isento de riscos^{(26),(35),(Lee T. et al., 2005, citado por 42)}. Os fatores de risco para ruptura aneurismática atualmente aceites são: tamanho do aneurisma > 7mm^{(Juvela et al., 1993, citado por 43),(50),(51)}, localização do aneurisma na circulação posterior^{(50),(51),(Wermer MJ et al., 2007, citado por 52)}, género feminino^{(49),(Wermer MJ et al., 2007, citado por 52)}, idade > 60 anos^{(Rinkel et al., 2008, citado por 43),(Wermer MJ et al., 2007, citado por 52)}, antecedentes de HSA^{(17),(26),(42)}, aneurismas sintomáticos^(Rinkel et al., 2008, citado por 43), tabagismo^{(38),(45)} e história familiar de HSA^(Bor AS et al., 2008; Broderick JP et al., 2009, citados por 34). Apesar de não existirem dados de estudos controlados e aleatorizados que definam quais as situações em que a intervenção profilática se justifica⁽⁴⁰⁾, a maioria dos investigadores concorda que ANR grandes (> 7 mm) e sintomáticos devem ser intervencionados^{(24),(da Costa LB et al., 2004; Zuccarello M., 2001, citados por 40),(43)}, quanto à abordagem dos ANR pequenos, à utilização de tratamento farmacológico (como anti-hipertensores) como prevenção da ruptura e questões relacionadas com a abordagem conservadora^{iv}, a literatura carece de evidência formal que permita objetivar estas questões e formular orientações para os clínicos.^{(40),(42),(43)}

ⁱⁱⁱ Aneurismas de maiores dimensões podem causar sintomas (défices neurológicos focais)⁽⁴⁸⁾ como parésia do nervo oculomotor produzida por um aneurisma na artéria comunicante posterior⁽⁴³⁾ ou hemiparésia provocada um aneurisma na artéria cerebral média.⁽⁴⁰⁾

^{iv} Aneurismas que não são intervencionados mas são monitorizados regularmente por exame imagiológico, para avaliar o seu crescimento.⁽⁴⁰⁾

8.4. Clínica e diagnóstico

A apresentação clássica da HSA consiste no início súbito de uma cefaleia muito intensa (descrita tipicamente como “a pior cefaleia da vida” ^{(2),(17),(39)}), acompanhada por alterações do estado da consciência (em dois terços dos doentes ^(Brilstra EH et al.,2000,citado por 39)), síndrome meníngeo sem febre associada e défices neurológicos focais ^{v (2),(3),(4),(17),(39)}. A cefaleia é o único sintoma em 33-40% dos casos ^{(2),(Linn FH et al.,1998,citado por 5)}; apesar da sua intensidade ser a característica mais referida pelos doentes, a sua instalação hiperaguda (atingindo a intensidade máxima rapidamente - *thunderclap headache*) é essencial para orientar o diagnóstico diferencial de outras causas de cefaleia severa ^{(4),(39),(53)} (ver tabela 2). Portanto, uma cefaleia severa não é patognomónica de HSA - apenas um em cada dez doentes com cefaleia severa terá HSA ^(Linn et al.,1994,citado por 4) - mas, dada a sua gravidade, este diagnóstico deve ser sempre excluído ⁽⁴⁾.

Em alguns casos a apresentação é mais atípica – convulsões ou síndrome confusional agudo podem constituir a manifestação clínica inicial de HSA, sobrepondo-se à cefaleia ^{(2),(3),(4),(17),(54),(55)} e dificultando o diagnóstico. Em 10-43% dos doentes ^(de Falco FA,2004;Polmear A.,2003,citados por 17) surge uma cefaleia mais leve ^(Juvela S.,1992;Leblanc R.,1987,citados por 17) - “cefaleia sentinela”; enquanto alguns investigadores defendem que esta cefaleia se deve a uma pequena ruptura que antevê a HSA ^{(Leblanc R.,1987,citado por 2),(de Falco FA,2004;Polmear A.,2003,citados por 17)}, outros consideram-na irrelevante para o diagnóstico ^{(3),(Linn FH et al.,1994,citado por 5)}.

Uma vez que a clínica não é suficiente para fazer o diagnóstico ^(Linn FH et al.,1998,citado por 5) e que até 50% dos casos de HSA são erroneamente diagnosticados como enxaqueca ou cefaleia de tensão ⁽²⁾, a suspeita de HSA deve ser estudada de forma sistemática (ver figura 6). O primeiro passo é a realização de uma TC sem contraste ^{(2),(4),(5),(39)}, na qual o padrão de hemorragia (imagem de hiperdensidade ^{(2),(4)}) geralmente sugere a localização do aneurisma que rompeu ^{(van Gijn J.,van Dongen KJ,1980,citados por 4),(7)} e auxilia no diagnóstico diferencial de HSA ⁽⁴¹⁾. A sensibilidade da TC depende da quantidade de sangue subaracnoideu, do intervalo de tempo entre o *ictus* e o momento em que é realizada (quanto maior, menor a probabilidade da TC detetar hiperdensidades à medida que o sangue é reabsorvido ^{(3),(39)}), da resolução do aparelho e da experiência do radiologista. ^{(3),(5),(39)} Quando a TC é negativa ou

^v Os défices neurológicos focais (como a parésia de nervos cranianos) são sinais clínicos que ocorrem quando um aneurisma comprime um nervo craniano ou rompe, originando uma HSA. ⁽³⁹⁾ Estes défices são localizadores do aneurisma, pois a parésia de determinado nervo craniano permite inferir, pela proximidade anatómica, qual a artéria que alberga o aneurisma. ^{(2),(4)}

inconclusiva, uma punção lombar (PL) deve ser realizada para pesquisar produtos da degradação da hemoglobina (reação de xantocromia), entre 6 a 12 horas após o início dos sintomas.^{(2),(3),(4),(5),(17),(39)} Recentemente, um estudo⁽⁵⁶⁾ mostrou que uma TC negativa, realizada até 6 horas após o início dos sintomas, em doentes sem défices neurológicos é suficiente para excluir HSA, levando investigadores a sugerir que se alterem as diretrizes nestas situações⁽⁵⁷⁾.

Se tanto a TC como a PL forem normais no período de 2 semanas após o início dos sintomas, então o diagnóstico de HSA é excluído e deve ser procurado um outro diagnóstico⁽⁵⁾; se, por outro lado, a PL confirmar uma HSA, então é necessário localizar/estudar o aneurisma, através de uma angiografia cerebral de subtração digital (angiografia convencional - o *gold standard* para deteção de aneurismas^{(2),(3),(4),(24),(39)}) ou técnicas menos invasivas, como a angiografia por TC (angio-TC) ou a angiografia por ressonância magnética (angio-RM)^{(2),(3),(4),(24),(39)}.

Os principais fatores de prognóstico de HSA são o estado neurológico à admissão⁽¹⁷⁾, a idade e a quantidade de sangue presente na TC inicial^(Hijdra et al., 1998, citado por 2). De modo a agrupar os doentes de acordo com a sua gravidade clínica, de forma objetiva, foram desenvolvidas várias escalas com significância clínica e prognóstica^{(58),(59),(60)}. Atualmente, apesar de nenhuma reunir aceitação unânime, as escalas de Hunt and Hess, Escala da Federação Mundial de Neurocirurgiões (EFMN) e a Escala de Coma de Glasgow (ECG) são as mais usadas (*ver tabelas 3 e 4*)^{(4),(58),(59)}. Destas, o valor da Escala de Coma de Glasgow à admissão é o que apresenta correlação mais forte com a qualidade de vida após HSA⁽⁶¹⁾. Para avaliar a quantidade de sangue subaracnoideu foi desenvolvida a escala de Fisher^{(58),(59)}, que também se correlaciona com o prognóstico^(Ogilvy CS, Carter BS, 1998, citados por 58) (*ver tabela 5*).

8.5. Complicações – re-hemorragia e hidrocefalia

Os doentes que sobrevivem à hemorragia aneurismática inicial deparam-se ainda com várias complicações, das quais se destacam a re-hemorragia e a hidrocefalia (e a isquemia cerebral tardia, abordada adiante).

A re-hemorragia aneurismática é a complicação mais temida⁽³⁾: afeta 30-40% dos doentes no 1º mês após o *ictus*^{(Hijdra A. et al.,1987,citado por 3),(7),(Brilstra EH et al.,2002,citado por 39)}, sendo o risco máximo nas primeiras 12 horas⁽¹⁷⁾; é responsável pela deterioração súbita do estado de consciência em 15% dos casos^(Ohkuma H. et al.,2001,citado por 24) e associa-se a elevada mortalidade (até 80%^(Ameen AA, Illingworth R.,1981,citado por 62)). O objetivo primário do tratamento precoce da HSA é a oclusão do aneurisma roto (por abordagem cirúrgica ou endovascular), prevenindo esta complicação e melhorando o prognóstico dos doentes^{(22),(24),(63),(64),(65),(66),(67)}. Os fatores de risco para re-hemorragia são: tamanho maior do aneurisma, idade avançada, má condição clínica à admissão, perda inicial da consciência, atraso no tratamento, cefaleia sentinela prévia e pressão arterial sistólica > 160mmHg.^{(Matsuda M. et al.,2007;Ohkuma H. et al.,2001,citados por 17),(66),(67)}

A hidrocefalia aguda – aumento dos espaços ventriculares por acumulação de LCR – apresenta uma incidência de 20% e agrava o prognóstico de HSA.^(Hassan D. et al.1989;van Gijn et al.,1982,citados por 68) A dilatação ventricular após HSA parece ser causada pela obstrução da drenagem de LCR por coágulos sanguíneos, sendo a hemorragia intraventricular o principal preditor do desenvolvimento de hidrocefalia^{(69),(70),(71)}. Devido ao aumento da pressão intracraniana produzida pela hidrocefalia⁽⁶⁸⁾, a perfusão do parênquima cerebral adjacente aos ventrículos diminui⁽⁷²⁾. Metade dos doentes recupera espontaneamente^{(68),(73)}, mas nos restantes pode ser necessário realizar derivação ventricular externa ou lombar para reduzir a pressão intracraniana^{(17),(39),(68)}. (ver figura 7)

IX - ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA

Apesar do dano neurológico causado pela ocorrência de hidrocefalia e re-hemorragia, a ICT continua a ser o evento singular mais importante na determinação da morbimortalidade dos doentes que sobrevivem à hemorragia aneurismática inicial⁽¹⁾, (Kassell N et al., 1990, citado por 6),(7),(8). é responsável por 7% da mortalidade e causa de morbidade severa em outros 7%^(Kassett et al., 1985, citado por 1); em 33% dos casos, os danos isquêmicos tardios são responsáveis por mau prognóstico após HSA^(Haley et al., 1992; Tetttenborn and Dycka, 1990, citados por 1).

O conceito atualmente aceite de ICT, proposto por Vergouwen e colaboradores⁽¹⁴⁾, corresponde a um síndrome que inclui tanto as manifestações clínicas - *deterioração clínica*, como as evidências imagiológicas - *enfarte cerebral*, que ocorrem após a hemorragia inicial.

Estima-se que a ICT afete cerca de 30% dos doentes que sobrevivem à hemorragia aneurismática inicial, principalmente entre o 3º/4º até ao 14º dias após a HSA, com pico de incidência ao 7º dia.^{(6),(7),(14)}

9.1. Isquemia cerebral tardia e vasoespasmo

Historicamente, a ICT começou por ser atribuída à ocorrência de vasoespasmo – redução do diâmetro do lúmen das artérias cerebrais após HSA⁽⁶⁾. O vasoespasmo foi implicado na patogénese da ICT, pela primeira vez, em 1949, quando em autópsias de casos fatais devido a HSA se detetou focos de enfarte distantes do local da ruptura aneurismática, atribuindo-se este achado ao “espasmo temporário dos vasos cerebrais... mesmo daqueles distantes do local do aneurisma” (Robertson EG, 1949, citado por 6). Dois anos mais tarde, Ecker e Riemenschneider^(Ecker A., Riemenschneider P., 1951, citado por 6) concluíram, pela análise de angiografias carótídeas seriadas, que o espasmo (*arterial*) era máximo no local da lesão (*ruptura aneurismática*) mas estendia-se vários centímetros ao longo das artérias adjacentes, em menor grau; verificaram também que este espasmo era limitado temporalmente, desaparecendo ao fim de algumas semanas. A utilização da angiografia cerebral veio confirmar que o vasoespasmo angiográfico ocorre em aproximadamente 60-70% dos doentes com HSA.⁽¹⁾ Assim sendo, parecia provável que o vasoespasmo fosse o responsável pela redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e, consequentemente, pela isquemia e enfarte cerebrais após a HSA.^{(6),(15),(18)} Esta associação causal foi reforçada pela evidência clínica de que o período em que o

vasoespasmos se desenvolviam coincidiam com o período em que se detetavam os danos neurológicos tardios.⁽¹⁾

Porém, faltava saber que fenômenos precipitavam o vasoespasmos após a HSA. A investigação que se desenvolveu para dar resposta a esta questão ^{(Kistler et al., 1983, citado por 4), (Fisher et al., 1980, citado por 6)} veio mostrar que o vasoespasmos se deve, pelo menos em parte, a uma reação inflamatória das artérias expostas aos coágulos sanguíneos e respetivos produtos de degradação no espaço subaracnoideu, havendo uma correlação positiva entre o tamanho dos coágulos subaracnoideus e a gravidade do vasoespasmos ^{(Fisher et al., 1980, citado por 6), (7)}. Pensa-se que a oxihemoglobina (produto da hemólise eritrocitária) esteja particularmente implicada na génese do vasoespasmos ^{(Weir B., 1998, citado por 17), (Warnell P., 1996, citado por 74)} - este e outros produtos da decomposição dos eritrócitos aumentam o influxo de cálcio para o músculo liso vascular, alterando a função dos miócitos e causando uma contração muscular prolongada, ou seja, a vasoconstrição arterial ^(Bell TE, Kongable GL, 1996; Falyar CR, 1999; Warnell P., 1996; Macdonald RL, 2001, citados por 74). Por este motivo, facilmente se compreende que a quantidade de sangue subaracnoideu presente na TC à admissão constitua o principal fator preditivo do desenvolvimento de vasoespasmos. ^(Hijdra A., et al., 1988; Fisher CM et al., 1980; Claassen J. et al., 2001, citados por 2)

Durante muito tempo, a investigação clínica foi dirigida para a compreensão do mecanismo do vasoespasmos e desenvolvimento de estratégias para prevenir o seu aparecimento e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico dos doentes após HSA. O conceito de vasoespasmos passou a ser usado de forma indissociável ao de ICT, descrevendo tanto as alterações angiográficas como as manifestações clínicas decorrentes da isquemia ^{(6), (14)}; testemunho disso são as várias publicações ^{(2), (3), (7), (74)} em que o vasoespasmos é referido como sinónimo de ICT (e de outros termos como *défices neurológicos tardios* ou *défices isquémicos neurológicos tardios* ⁽⁷⁴⁾). As manifestações clínicas seriam, então, dependentes do território arterial afetado pelo vasoespasmos. ⁽⁷⁾ Alguns autores, apontando já para a separação de conceitos que se viria a comprovar, faziam a distinção entre o vasoespasmos *angiográfico* (constrição das artérias cerebrais detetada pela angiografia ^{(10), (74)}) e o vasoespasmos *sintomático* (deterioração clínica após HSA, cuja causa é atribuível à isquemia decorrente de vasoespasmos após terem sido excluídas outras causas ^{(10), (74)}), referindo que o primeiro (que afeta cerca de dois terços dos doentes) é mais comum que o segundo ⁽²⁾; contudo, continuavam a atribuir os danos neurológicos tardios à isquemia decorrente do vasoespasmos ⁽¹⁰⁾.

Recentemente, reuniu-se um conjunto de evidências que levaram as comunidades científica e médica a questionar o papel absoluto do vasoespasma no desenvolvimento da ICT. Nesta matéria, o trabalho de Weir e colaboradores^(Weir et al., 1970, citado por 1) foi pioneiro, ao mostrar, através do estudo de dois modelos primatas de HSA, que apesar de a grande maioria dos animais ter desenvolvido vasoespasma, apenas 6,6 a 33% desenvolveram défices neurológicos moderados. Concluíram, assim, que “o grau de vasoespasma nos animais que morriam no dia seguinte e dos animais que se encontravam sentados a alimentar-se normalmente era o mesmo nas angiografias pós-HSA”. Frontera e colaboradores⁽¹⁰⁾, ao estudarem qual a definição clínica de vasoespasma utilizada na literatura (vasoespasma angiográfico, vasoespasma sintomático, isquemia cerebral tardia e vasoespasma detetado pelo doppler transcraniano (DTC)) que melhor se correlacionava com o prognóstico dos doentes, verificaram que os conceitos imagiológicos de vasoespasma (vasoespasma angiográfico e detetado pelo DTC) permitiam detetar um grande número de casos mas não identificavam todos os doentes que desenvolviam danos neurológicos tardios; concluíram que o vasoespasma não captura o espectro total de patofisiologia da ICT, pelo que a não detecção de vasoespasma pela imagiologia não permite excluir a sua ocorrência e declínio tardio do estado clínico. Conclusões semelhantes foram apresentadas por Miller e colaboradores⁽¹¹⁾: ao estudarem a eficácia do DTC durante 10 dias após a hemorragia inicial na detecção da isquemia cerebral após HSA, averiguaram que 22% dos doentes desenvolveram défices neurológicos isquémicos tardios sem vasoespasma detetável pelo DTC, apesar da comprovada eficácia desta técnica na detecção do vasoespasma. Mais recentemente, Dhar e colaboradores⁽⁹⁾ investigaram diretamente a relação entre o vasoespasma e a ICT, utilizando a tomografia por emissão de positrões (PET) para avaliar as regiões de hipoperfusão cerebral e a angiografia convencional para documentar a ocorrência de vasoespasma. Os resultados que obtiveram vieram de encontro ao que era esperado: a hipoperfusão cerebral e a oligoémia (definida como o produto do fluxo sanguíneo cerebral com o conteúdo arterial de oxigénio baixo ou elevada fracção de extração de O₂) foram frequentemente encontradas em regiões não afetadas por vasoespasma.

Do exposto anteriormente, pode deduzir-se que, da mesma forma que a ocorrência de vasoespasma não é condição necessária para a ocorrência de ICT^{(1),(4),(9)} (veja-se que, apesar de o vasoespasma angiográfico apresentar uma incidência 70%, a incidência de ICT é de apenas 30%⁽⁶⁾), também nem todos os casos de deterioração clínica tardia podem ser explicados pelo

vasoespasmo^{(9),(10),(11)}. Assim, apesar de estar bem documentada a relação entre a vasoconstrição cerebral e a HSA (Weir B. et al., 1978; Bederson JB et al., 1998, citados por 6) e de se ter provado que o enfarte cerebral após a HSA se associa a mau prognóstico^(Ferguson S.; Macdonald R.L., 2007; Vergouwen M.D.I. et al., 2011, citados por 6), falta determinar qual a verdadeira contribuição do vasoespasmo para a ICT.

Ao contrário dos grandes avanços verificados nos últimos 25 anos na abordagem (endovascular e microcirúrgica) dos aneurismas, são poucas as terapêuticas farmacológicas disponíveis e eficazes na prevenção dos danos neurológicos tardios e com impacto positivo no prognóstico, ilustrando o grande desconhecimento da fisiopatologia da ICT.^{(13),(75)} A nimodipina, um antagonista dos canais de cálcio tipo-L, continua a ser o único fármaco que provou reduzir a incidência da ICT e melhorar o prognóstico após a HSA⁽⁶⁾, sendo hoje parte fundamental da abordagem terapêutica da HSA^(Dorhout M. SM et al., 2007; Pickard JD et al., 1989; Allen GS et al., 1983, citados por 15). Apesar de ainda não se ter conseguido determinar o mecanismo preciso responsável pelas ações da nimodipina, este parece ser independente de qualquer ação sobre a constrição dos vasos^{(Petrak K.C. et al., 1988, citados por 6),(Dorhout M. S. M. et al., 2007; Allen GS et al., 1983, citados por 17)}.

O recente insucesso do clazosentan na melhoria do prognóstico funcional veio mostrar, de forma definitiva, que a ocorrência da ICT não é assumida unicamente pelo vasoespasmo.⁽⁶⁾ Este fármaco - um antagonista seletivo da endotelina-A^{vi} - surgiu como uma forte promessa na prevenção dos danos neurológicos tardios após HSA; todavia, apesar de reduzir a frequência e a gravidade do vasoespasmo^(Vajkoczy P. et al., 2005, citado por 6), o estudo controlado, aleatorizado e multicêntrico CONSCIOUS-1 mostrou que o clazosentan não tem um impacto significativo na morbidade/mortalidade ou prognóstico funcional após HSA.^(Macdonald RL et al., 2008, citado por 6) A observação precoce, durante o estudo CONSCIOUS-2, da ausência de benefício deste fármaco no subgrupo de doentes tratados com abordagem microcirúrgica levou a que o estudo fosse interrompido e cancelado o futuro estudo CONSCIOUS-3, que iria analisar os doentes tratados com *coil* endovascular.⁽⁶⁾

Em suma, atualmente pode-se afirmar, com base em evidência clínica e científica, que o vasoespasmo não consegue explicar todos os casos de ICT.^{(1),(6),(9),(10),(11),(14)} Este pressuposto levou os investigadores da área a propor novos mecanismos para a provável etiologia multifatorial da deterioração

^{vi} Mediador com papel reconhecido na manutenção do tônus nos vasos sanguíneos.

nerológica tardia, como dano cerebral precoce^{(1),(6)}, depressão cortical disseminada⁽⁶⁾, microtrombose⁽⁶⁾ e processos inflamatórios^{(6),(13)}; contudo, ainda não é claro que processos realmente conduzem ao enfarte cerebral e deterioração clínica após HSA^{(1),(6)}, o que condiciona grandemente a identificação dos doentes em risco de ICT e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que permitam tratar e, possivelmente, prevenir estas complicações⁽¹³⁾.

9.2. Uniformização dos conceitos relativos à isquemia cerebral tardia

Uma das maiores dificuldades anteriormente encontradas na revisão da literatura, comparação de resultados entre diferentes estudos e consequente desenvolvimento de meta-análises era a inconsistência evidente de conceitos utilizados para descrever a ICT após a HSA^{(14),(15)}, impossibilitando a elaboração de recomendações baseadas na evidência.^(van der Schaaf IC et al., 2002; Bederson JB et al., 2009, citados por 14)

Para além de “isquemia cerebral tardia”, muitos autores referiam-se ao conjunto das manifestações clínicas da isquemia cerebral após HSA (sinais neurológicos focais e declínio do estado da consciência)⁽¹⁴⁾ como “défices neurológicos isquémicos tardios”^(Macdonald RL et al., 2008; Zwienerberg-Lee M. et al., 2008; Dreier JP et al., 2006, citados por 14), “défices isquémicos tardios”^(Wurm G. et al., 2004; Tseng MY et al., 2009, citados por 14), “défices neurológicos tardios”^(Karnchanapandh K., 2008; Kanamaru K. et al., 1997, citados por 14), “isquemia cerebral secundária”^(Vergouwen MD et al., 2004; Ruigrok YM et al., 2010, citados por 14), “vasoespasma”^(Veyna RS et al., 2002; Gomis P. et al., 2010, citados por 14), “isquemia sintomática”^(Cetas JS et al., 2009, citado por 14) e ainda “enfarte cerebral”^(Pickard JD et al., 1989, citado por 14). Não só existia uma diversidade de expressões para designar a mesma entidade, como havia também uma considerável sobreposição dos conceitos utilizados para descrever diferentes fenómenos.⁽¹⁴⁾

Um dos fatores que conduziu a esta incongruência da terminologia foi a combinação das evidências radiográficas de vasoespasma com as características clínicas de ICT para designar o mesmo fenómeno.^{(14),(15)} Termos como “vasoespasma clínico”, “vasoespasma sintomático” ou ainda “isquemia associada a vasoespasma” sugerem que as manifestações clínicas da ICT são decorrentes do vasoespasma, o que nem sempre é verdade. A monitorização e identificação dos doentes em risco de ICT após HSA com técnicas imagiológicas diagnósticas da

constrição das artérias cerebrais contribuiu ainda mais para o uso indissociável dos termos vasoespasma angiográfico e ICT.⁽¹⁴⁾

Tendo identificado esta problemática, um grupo multidisciplinar⁽¹⁴⁾ elaborou um consenso quanto às definições e fatores preditivos de prognóstico associados à ICT que devem ser utilizados em ensaios clínicos futuros. Com a evidência crescente da etiologia multifatorial da ICT^{(1),(6),(12),(13)}, o termo “vasoespasma” deve estar reservado apenas para designar a evidência radiológica (através da angiografia ou do DTC) de vasoconstrição cerebral⁽¹⁴⁾ – o vasoespasma é um conceito anatômico que sugere um processo fisiopatológico para a hipoperfusão cerebral após HSA, pelo que não deve usado como sinónimo de ICT⁽⁹⁾. Os fatores preditivos de prognóstico (e que, portanto, definem a ICT) devem ser o enfarte cerebral e a deterioração clínica não atribuíveis a outra causa.⁽¹⁴⁾ Segundo os autores desta publicação, a ocorrência de enfarte cerebral deve ser documentada quando há evidência de enfarte na TC/ressonância magnética (RM) num período de 6 semanas após a HSA, ou no último exame imagiológico cerebral realizado 6 semanas antes da morte do doente, ou ainda demonstrado em autópsia, não estando presente nos exames imagiológicos cerebrais entre as 24 e as 48 horas após a correção cirúrgica do aneurisma e não sendo atribuível a outras causas; a deterioração clínica corresponde ao aparecimento de novo défice neurológico focal após a HSA (como hemiparésia, hemianópsia, apraxia, afasia ou heminegligência) ou à diminuição de pelo menos 2 pontos na ECG (quer no *score* total, quer nos componentes individuais); estas alterações clínicas têm de estar presentes pelo menos durante uma hora, não sendo atribuíveis a outras causas acessíveis a diagnóstico clínico, imagiológico (TC/RM) ou laboratorial – como re-hemorragia, hidrocefalia, alterações hidroeletrolíticas ou metabólicas ou ainda infeção.⁽¹⁴⁾

X - FATORES PREDITIVOS DE ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA

A ICT, enquanto complicação tardia da HSA, levanta várias preocupações: o prognóstico dos doentes afetados é consideravelmente agravado^(Haley et al., 1992; Tettenborn and Dycka, 1990, citados por 1); o seu tratamento agressivo deve ser reservado aos doentes com maior risco de ICT^{(76),(77)}, dado o risco de complicações multissistêmicas que lhe está associado^{(78),(79)}; o diagnóstico desta complicação é muitas vezes tardio - quando a isquemia se traduz clínica/imagiológicamente, a janela de intervenção terapêutica pode já ter sido perdida^(Mascia L et al., 2003, citado por 80). Assim, é de fulcral importância estabelecer fatores que sejam capazes de predizer, de forma antecipada e segura, quais os doentes em maior risco de desenvolver ICT.

Apesar da vasta investigação clínica no sentido de encontrar fatores preditivos/de risco para ICT, atualmente apenas a presença de uma grande quantidade de sangue subaracnoideu na TC de admissão e a má condição clínica inicial são fatores preditivos validados^(van Gijn J. et al., 2007; Adams HP Jr. et al., 1987; Fisher CM et al., 1980, citados por 8). Para averiguar que outros fatores realmente prevêm a incidência de ICT, de Rooij e colaboradores⁽⁸⁾ publicaram uma revisão sistemática em 2013, onde sumarizaram os achados dos trabalhos realizados entre 1960 e 2012 nesta área, relativamente aos fatores de risco/preditivos clínicos, radiológicos e laboratoriais de ICT. Os fatores preditivos foram classificados quanto ao nível de evidência (forte, moderada ou limitada), consoante o número de estudos em que a associação entre o evento/fator e a ocorrência posterior de ICT era provada. Nesta revisão sistemática, o tabagismo foi o único fator preditivo que apresentou forte nível de evidência; a história de diabetes mellitus, síndrome de resposta sistémica inflamatória, hiperglicemia na admissão e hidrocefalia apresentaram nível moderado de evidência; evidência limitada foi encontrada para o género, história de HTA, perda de consciência, história de enxaqueca, uso prévio de inibidores de recaptção da serotonina, hipomagnesiémia, alta velocidade média de fluxo sanguíneo no DTC nas primeiras 48 horas e baixa hemoglobina à admissão.⁽⁸⁾

Nesse mesmo trabalho os investigadores também mencionam os fatores que não parecem prever a ocorrência de ICT – localização do aneurisma (forte nível de evidência), uso prévio de aspirina, abuso de álcool, HTA na admissão, hematócrito, contagem celular de leucócitos, contagem de plaquetas, tamanho do aneurisma (nível moderado de evidência), raça, score de aterosclerose composto, febre, hiponatrémia, níveis elevados de troponina I, proteína C-reativa e D-dímeros (evidência limitada).⁽⁸⁾ Desta revisão sistemática conclui-se, então, que se deverá

monitorizar mais atentamente os doentes com história de tabagismo, enquanto que a localização do aneurisma não parece influenciar o risco de ocorrência de ICT.⁽⁸⁾

Estudos mais recentes apontam a idade mais jovem dos doentes como preditiva tanto da incidência⁽⁸¹⁾ como da gravidade⁽⁸⁰⁾ de ICT; do mesmo modo, um grupo de investigadores⁽⁸²⁾ concluiu que doentes mais velhos (>68 anos) e com bons scores nos sistemas de classificação clínico e radiológico (EFMN 1-3; escala de Fisher modificada 1-2) à admissão apresentam menor probabilidade de desenvolver ICT. Como de Rooij e colaboradores defendem no seu trabalho⁽⁸⁾, mais dados clínicos são necessários para validar outros fatores tidos como preditivos de ICT, antes de estes poderem ser usados na prática clínica.

XI - DIAGNÓSTICO DA ISQUEMIA CEREBRAL TARDIA

O diagnóstico de ICT pode muitas vezes ser problemático e a sua precocidade é imperativa pois, enquanto que os danos isquémicos podem ser recuperados com intervenções atempadas, as áreas de enfarte cerebral constituem um dano permanente.^{(15), (17)} Segundo as recomendações publicadas em 2011 pela Neurocritical Care Society⁽¹⁵⁾, a avaliação dos doentes deve ser realizada durante o período de maior risco de ICT, de forma universal, mesmo na ausência de sintomas/sinais de deterioração neurológica, num centro especializado. As técnicas e metodologias atualmente disponíveis para diagnosticar a ICT podem ser agrupadas em três categorias – monitorização clínica, fisiológica e radiológica.⁽¹⁵⁾

A monitorização clínica – avaliação neurológica seriada dos doentes, de modo a identificar o aparecimento de novos défices neurológicos focais atribuíveis a isquemia/enfarte cerebral^{(15), (16)} – pode ser extremamente difícil em doentes que se apresentam com má condição neurológica à admissão ou sob o efeito de terapêutica sedativa^{(15), (14), (16), (17)}; por outro lado, dois estudos^(Rabinstein AA et al., 2005; Schmidt JM et al., 2008, citados por 15) mostraram que a incidência de enfartes assintomáticos pode ser tão alta quanto 10 a 20% (especialmente em doentes em coma), traduzindo o papel limitado da avaliação clínica.

A monitorização fisiológica baseia-se no estudo com eletroencefalografia e DTC, entre outros.⁽¹⁵⁾ O DTC é um método não invasivo que permite avaliar a vasculatura cerebral e tem sido usado para detetar o vasoespasma de forma indireta, partindo do princípio físico que uma diminuição do calibre arterial conduz a um aumento de velocidade de fluxo sanguíneo nessa artéria^{(16), (76)}. Em 2004, a American Academy of Neurology^(Sloan MA et al., 2004, citado por 76) estabeleceu os seguintes critérios de diagnóstico para o vasoespasma, mediante a avaliação com DTC da artéria cerebral média (ACM): velocidade média de FSC superior a 200 cm/s; aumento rápido (superior a 50cm/s) entre duas medições seguidas; e índice de Lindegaard (quociente entre a velocidade de fluxo na ACM e a velocidade de fluxo na artéria carótida interna homolateral^{(15), (76)}) superior a 6. Do mesmo modo, uma velocidade média de FSC inferior a 120 cm/s é suficiente para excluir a ocorrência de vasoespasma.^(Sloan MA et al., 2004, citado por 76) Apesar da vantagem inegável desta avaliação não invasiva, o DTC não tem a mesma precisão diagnóstica para todos os vasos cerebrais: a alta sensibilidade na detecção de vasoespasma no território da ACM não se verifica quando a avaliação é feita em outros territórios vasculares^{(16), (76)}. É também importante lembrar que o DTC faz uma avaliação indireta do diâmetro do lúmen arterial, sendo que a determinação da velocidade de

FSC pode ser influenciada por características do doente, como a espessura da janela temporal, podendo retirar capacidade diagnóstica a esta técnica.⁽⁷⁶⁾ Adicionalmente, a variabilidade intra e interobservador nas medições efetuadas com DTC não é desprezível, especialmente em doentes com vasoespasm⁽⁸³⁾. Apesar das suas limitações, o DTC é considerado o teste de rastreio do vasoespasm⁽¹⁵⁾ em muitos centros neurocirúrgicos⁽¹⁵⁾; todavia, alguns clínicos advogam que a sensibilidade de uma avaliação única com DTC é muito baixa e que, na maioria das vezes, a realização do DTC é motivada por alterações neurológicas, pelo que o diagnóstico de vasoespasm⁽¹⁵⁾ é feito depois de os défices isquémicos se terem instalado, e não antes, como seria desejável.⁽⁷⁶⁾ Assim, o DTC pode constituir um importante método de rastreio de vasoespasm⁽¹⁵⁾ se forem realizadas medições seriadas da velocidade média de FSC.⁽⁷⁶⁾

A monitorização radiológica inclui o estudo com angiografia convencional, modalidades de TC (angio-TC e TCP) e RM.⁽¹⁵⁾ A angiografia continua a ser considerada a técnica *gold standard* na detecção do vasoespasm^{(15),(76)}, mas é uma técnica invasiva, dispendiosa e com riscos não desprezíveis para o doente (ruptura da parede do vaso e AVC)⁽⁷⁶⁾. Assim sendo, a angiografia como método de rastreio de vasoespasm⁽¹⁵⁾ está reservada a doentes com uma elevada probabilidade pré-teste de desenvolverem défices isquémicos tardios ou para confirmação do diagnóstico de vasoespasm⁽¹⁵⁾ em doentes com deterioração neurológica.⁽⁷⁶⁾ Embora a angiografia ofereça, simultaneamente, capacidade diagnóstica e terapêutica (angioplastia por balão ou infusão de vasodilatadores no local do espasm⁽¹⁵⁾ arterial), identifica apenas a vasoconstrição arterial – ou seja, o fenómeno anatómico – não fornecendo informações sobre as condições de perfusão dos tecidos cerebrais.⁽¹⁶⁾ A angio-TC parece ser um bom método alternativo, mas tende a sobrestimar o grau de vasoconstrição arterial.^{(15),(16)}

11.1 Avaliação da perfusão cerebral - TCP

A fisiopatologia da ICT é complexa e continua a não estar completamente esclarecida^{(1),(6)}. O vasoespasm⁽¹⁵⁾ correlaciona-se apenas parcialmente com a ICT⁽⁸⁴⁾, já que metade dos doentes com vasoespasm⁽¹⁵⁾ severo não desenvolvem ICT⁽⁸⁵⁾ e a ausência de anormalidades na angiografia/DTC não permite excluir a ocorrência desta complicação^{(9),(10),(11)}; o mecanismo pelo qual o vasoespasm⁽¹⁵⁾, em conjunto com outros fatores, origina a isquemia e/ou enfarte que definem a ICT é a diminuição da perfusão cerebral.^{(85),(86),(87)} Deste modo, as técnicas que avaliam o

grau de perfusão cerebral mostram-se mais úteis que as que demonstram a ocorrência de vasoespasma no diagnóstico de ICT após HSA⁽⁸⁴⁾.

Várias técnicas são utilizadas para avaliar a perfusão cerebral^{vii}, mas a TCP destaca-se pela sua larga disponibilidade, não invasividade, curto tempo de aquisição do exame e poucas contraindicações^{(18),(86)}. Esta técnica baseia-se no princípio do volume central, relacionando o FSC com o volume sanguíneo cerebral (VSC) e o tempo médio de trânsito (TMT) – $FSC = VSC/TMT$ ⁽⁸⁸⁾. Para avaliar a perfusão cerebral, é injetado um bólus de contraste intravenoso, provocando um aumento transitório da atenuação do parênquima cerebral que é estudado em curvas de atenuação-tempo, obtidas em determinadas regiões – as regiões de interesse^{(88),(89)}; o processamento das imagens obtidas por um software resulta nos mapas de perfusão^{(88),(89)}. (ver figura 8)

As aplicações clínicas para TCP são variadas, desde a delimitação de massas tumorais, determinação da reserva cerebrovascular e na avaliação do AVC isquémico.⁽⁸⁸⁾ A TCP tem a particularidade de permitir a distinção entre tecido enfartado e isquémico (área de penumbra) (Koenig M. et al.,1998;Nabavi DG et al.,1999;Wintermark M. et al.,2001,citados por 88); a área de penumbra é passível de recuperação pela terapêutica trombolítica, ao invés do tecido enfartado, na qual a trombólise poderá até aumentar o risco hemorrágico^(Koenig M. et al.,1998,citado por 88). No estudo de perfusão, o tecido isquémico apresentará FSC diminuído, VSC normal ou aumentado (pela ativação da autorregulação cerebral) e TMT aumentado, enquanto que o tecido que sofreu enfarte terá FSC e VSC diminuído e TMT aumentado^(Nabavi DG et al.,1999;Wintermark M. et al.,2001,citados por 88).

A utilidade da TCP no diagnóstico de ICT após HSA foi amplamente estudada. Apesar de a TCP ser um bom método para o detecção de vasoespasma^{(90),(91),(92)} e a severidade do vasoespasma se correlacionar com a extensão dos défices de perfusão cerebral⁽⁸⁵⁾, sabe-se que o vasoespasma não é condição suficiente para a ICT^{(84),(85)}; as alterações micro e macrocirculatórias que representam o espectro final da multiplicidade de fatores implicados na fisiopatologia da ICT são melhor avaliadas pela TCP, em oposição às técnicas que detetam o vasoespasma angiográfico, como a angiografia ou o DTC^{(84),(85),(86),(87),(93),(94)} (ver figura 9). Uma análise de custo-eficácia realizada apoia esta recomendação, apontando a TCP (usada em conjunto com a angio-TC) como superior ao DTC no

vii Como a RM de perfusão, TC xénon, PET e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).⁽⁸⁸⁾

diagnóstico de ICT, quando avaliado o prognóstico dos doentes e os custos associados aos cuidados de saúde.⁽⁹⁵⁾ Ao estudarem a utilidade da TCP utilizando as medidas de prognóstico recomendadas⁽¹⁴⁾, Sanelli e colaboradores⁽¹⁸⁾ verificaram que a TCP fornece informação hemodinâmica que possibilita o diagnóstico de ICT e ainda informação prognóstica em doentes com HSA.

Dankbaar e colaboradores⁽⁹⁶⁾ compararam a eficácia de diferentes modalidades de TC no diagnóstico de ICT e concluíram que a TCP é, em geral, superior à TC sem contraste e à angio-TC, permitindo um diagnóstico precoce antes do enfarte cerebral ocorrer. De facto, definir a ICT pelas suas medidas de prognóstico primárias⁽¹⁴⁾ leva a que o seu diagnóstico ocorra, por vezes, quando os défices irreversíveis já se instalaram.⁽⁸⁶⁾ A TCP possibilita o estudo das alterações de perfusão microvasculares precocemente^{(97),(98)}, as quais provavelmente são responsáveis pelo dano cerebral precoce^{(97),(98)} e se correlacionam com a extensão da hemorragia provocada pela ruptura aneurismática⁽⁹⁷⁾, para além de predizerem o risco de ICT e de mau prognóstico. Assim, o estudo de perfusão precoce parece viabilizar uma abordagem preventiva da ICT.

Os resultados promissores obtidos com a TCP podem potencialmente resultar num uso excessivo de uma técnica que, apesar de não invasiva e com poucas contraindicações^{(18),(86)}, expõe os doentes a radiação e tem custos associados.⁽⁹⁹⁾ Os estudos mostram que a sensibilidade e especificidade da TCP no diagnóstico de ICT são elevadas mas, até ao momento, não existem recomendações formalmente elaboradas para o uso apropriado da TCP na HSA.⁽⁹⁹⁾

Duas revisões sistemáticas e meta-análises sobre o valor da TCP enquanto técnica preditiva e diagnóstica de ICT^{(84),(86)} foram recentemente elaboradas. Cremers e colaboradores⁽⁸⁴⁾ incluíram dados de 11 estudos e verificaram que a TCP realizada à admissão não consegue prever com segurança a ocorrência de ICT; contudo, os doentes com ICT, no momento da deterioração clínica, apresentam um FSC significativamente diminuído, bem como um aumento do TMT, comparativamente aos doentes sem ICT. Os limiares quantitativos para o diagnóstico de ICT apresentados foram: FSC entre 25 a 36,3mL/100g/min (sensibilidade 73-78%, especificidade 63-76%) e TMT de 5 a 6,5s (sensibilidade 70-72%, especificidade 70-81%).⁽⁸⁴⁾ Os achados da revisão sistemática de Mir e colaboradores⁽⁸⁶⁾ basearam-se em 4 estudos e são concordantes com os de Cremers e colaboradores⁽⁸⁴⁾ – verificou-se que os doentes com HSA que apresentam défices de perfusão na TCP têm 23 vezes mais probabilidade de desenvolver ICT do que aqueles com estudo de perfusão normal⁽⁸⁶⁾.

Em suma, estas duas publicações comprovam a forte associação entre os achados da TCP e a incidência de ICT, legitimando o uso desta técnica no diagnóstico de ICT.^{(84),(86)} Todavia, ambas mencionam que, para que a TCP possa ser usada na clínica, de forma segura e validada, é necessário padronizar a técnica (seleção das áreas de interesse, software utilizado) e os métodos de análise da perfusão cerebral (qualitativo vs. quantitativo), bem como determinar quais os limiares quantitativos de perfusão que são diagnósticos de ICT⁽⁸⁴⁾. Outra importante questão é a uniformização da terminologia utilizada na literatura para designar os aspectos relativos à ICT^{(84),(86)}; apesar das recomendações de Vergouwen e colaboradores⁽¹⁴⁾, alguns estudos sobre o uso da TCP na HSA continuam a avaliar o vasoespasma como medida de prognóstico e sinónimo de ICT^{(89),(90-92)}.

XII – CONCLUSÃO

A HSA continua a ser uma condição devastadora, com elevada mortalidade e prognóstico adverso para os sobreviventes, apesar dos avanços médico-cirúrgicos das últimas décadas. Das complicações que agravam o prognóstico dos doentes, a ICT afigura-se como a mais importante; o seu aparecimento tardio e imprevisível, juntamente com o desconhecimento da sua fisiopatologia, torna o seu diagnóstico complexo e muitas vezes fora da janela de intervenção terapêutica. Outrora atribuíveis unicamente ao vasoespasma, os défices isquémicos tardios e o enfarte cerebral parecem resultar de múltiplos mecanismos, muitos deles certamente ainda por determinar. Com o recente consenso quanto à provável etiologia multifatorial da ICT, foram elaboradas recomendações para uniformizar a terminologia utilizada em ensaios clínicos, remetendo o conceito de vasoespasma para uma evidência meramente radiológica e definindo a ICT com base em critérios clínicos e imagiológicos.

A determinação de fatores preditivos de ICT assume fulcral importância, já que permite antever que doentes estarão em maior risco de desenvolver esta complicação, reservando a terapêutica agressiva a esse grupo de risco e prevenindo os défices irreversíveis. Os dados atuais mostram que a quantidade de sangue subaracnoideu na TC inicial, a condição clínica à admissão e a história de tabagismo são fatores preditivos de ICT, faltando evidência científica para validar outros fatores para a prática clínica.

As técnicas que avaliam a perfusão cerebral, nomeadamente a TCP, apresentam resultados promissores no diagnóstico de ICT, captando melhor o espectro multifatorial da sua patogénese, antecipando possivelmente os défices isquémicos e apresentando uma boa relação custo-benefício. Porém, o risco de exposição à radiação não deve ser desprezado e falta ainda padronizar a técnica e determinar quais os limiares quantitativos de perfusão diagnósticos de ICT. Deste modo, são necessárias mais publicações para consolidar o papel da TCP no diagnóstico da ICT.

XIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in neurobiology*. 2012 Apr;97(1):14-37. PubMed PMID: 22414893. Pubmed Central PMCID: 3327829.
2. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2006 Jan 26;354(4):387-96. PubMed PMID: 16436770.
3. Ferro JM, Canhao P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurology*. 2008 Apr;255(4):465-79. PubMed PMID: 18357424.
4. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain : a journal of neurology*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78. PubMed PMID: 11157554.
5. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *Bmj*. 2006 Jul 29;333(7561):235-40. PubMed PMID: 16873858. Pubmed Central PMCID: 1523432.
6. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *British journal of anaesthesia*. 2012 Sep;109(3):315-29. PubMed PMID: 22879655.
7. Hemphill JC, Smith WS. Neurological Critical Care, including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage. In: Hauser SL, editor. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 2nd edition ed: McGraw-Hill; 2010. p. 282-97.
8. de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, Frijns CJ. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Jan;44(1):43-54. PubMed PMID: 23250997.
9. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diringer M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Jul;43(7):1788-94. PubMed PMID: 22492520. Pubmed Central PMCID: 3383942.
10. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009 Jun;40(6):1963-8. PubMed PMID: 19359629.
11. Miller CM, Palestrant D, Schievink WI, Alexander MJ. Prolonged transcranial Doppler monitoring after aneurysmal subarachnoid hemorrhage fails to adequately predict ischemic risk. *Neurocritical care*. 2011 Dec;15(3):387-92. PubMed PMID: 21633870.
12. Caner B, Hou J, Altay O, Fuj M, 2nd, Zhang JH. Transition of research focus from vasospasm to early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurochemistry*. 2012 Nov;123 Suppl 2:12-21. PubMed PMID: 23050638.
13. McMahon CJ, Hopkins S, Vail A, King AT, Smith D, Illingworth KJ, et al. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery*. 2012 Oct 11. PubMed PMID: 22952245.
14. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010 Oct;41(10):2391-5. PubMed PMID: 20798370.
15. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocritical care*. 2011 Sep;15(2):211-40. PubMed PMID: 21773873.
16. Washington CW, Zipfel GJ, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid H. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. *Neurocritical care*. 2011 Sep;15(2):312-7. PubMed PMID: 21748499.
17. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Jun;43(6):1711-37. PubMed PMID: 22556195.

18. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, et al. Evaluating CT Perfusion Using Outcome Measures of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013 Feb;34(2):292-8. PubMed PMID: 22859289.
19. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1494-501. PubMed PMID: 20375310. Pubmed Central PMCID: 2875923.
20. Wong GK, Lam SW, Ngai K, Wong A, Siu D, Poon WS, et al. Cognitive domain deficits in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage at 1 year. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013 Sep;84(9):1054-8. PubMed PMID: 23606736. Pubmed Central PMCID: 3756437.
21. Kreiter KT, Rosengart AJ, Claassen J, Fitzsimmons BF, Peery S, Du YE, et al. Depressed mood and quality of life after subarachnoid hemorrhage. *Journal of the neurological sciences*. 2013 Dec 15;335(1-2):64-71. PubMed PMID: 24064259.
22. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MF, Qureshi AI. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery*. 2012 Sep;71(3):670-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 22653398.
23. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Apr;44(4):984-7. PubMed PMID: 23422088.
24. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2013;35(2):93-112. PubMed PMID: 23406828.
25. Lindekleiv H, Sandvei MS, Romundstad PR, Wilsaard T, Njolstad I, Ingebrigtsen T, et al. Joint effect of modifiable risk factors on the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Jul;43(7):1885-9. PubMed PMID: 22517600.
26. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet neurology*. 2005 Feb;4(2):122-8. PubMed PMID: 15664544.
27. Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, et al. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014 Feb;45(2):579-86. PubMed PMID: 24370755. Pubmed Central PMCID: 3935821.
28. Chang TR, Kowalski RG, Caserta F, Carhuapoma JR, Tamargo RJ, Naval NS. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Jul;44(7):1825-9. PubMed PMID: 23652270.
29. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Hernesniemi J, et al. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage--a population-based cohort study. *PloS one*. 2013;8(9):e73760. PubMed PMID: 24040058. Pubmed Central PMCID: 3767622.
30. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 May;44(5):1256-9. PubMed PMID: 23520239.
31. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Annals of internal medicine*. 1994 Aug 1;121(3):168-73. PubMed PMID: 8017743.
32. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V, et al. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain : a journal of neurology*. 2005 Jul;128(Pt 7):1677-85. PubMed PMID: 15817512.
33. Miller TD, White PM, Davenport RJ, Al-Shahi Salman R. Screening patients with a family history of subarachnoid haemorrhage for intracranial aneurysms: screening uptake, patient characteristics and outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012 Jan;83(1):86-8. PubMed PMID: 21949107.
34. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet neurology*. 2014 Apr;13(4):385-92. PubMed PMID: 24618352.

35. Frosen J, Tulamo R, Paetau A, Laaksamo E, Korja M, Laakso A, et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta neuropathologica*. 2012 Jun;123(6):773-86. PubMed PMID: 22249619.
36. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, et al. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002 May;33(5):1321-6. PubMed PMID: 11988610.
37. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study G. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 1999 Oct 28;341(18):1344-50. PubMed PMID: 10536126.
38. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):982-8. PubMed PMID: 10496256.
39. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18. PubMed PMID: 17258671.
40. Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet neurology*. 2014 Apr;13(4):393-404. PubMed PMID: 24646873.
41. Marder CP, Narla V, Fink JR, Tozer Fink KR. Subarachnoid hemorrhage: beyond aneurysms. *AJR American journal of roentgenology*. 2014 Jan;202(1):25-37. PubMed PMID: 24370126.
42. Valenca MM. "Sit back, observe, and wait." Or is there a pharmacologic preventive treatment for cerebral aneurysms? *Neurosurgical review*. 2012 Oct 16. PubMed PMID: 23070279.
43. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain : a journal of neurology*. 2000 Feb;123 (Pt 2):205-21. PubMed PMID: 10648430.
44. Andreassen TH, Bartek J, Jr., Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Dec;44(12):3607-12. PubMed PMID: 24193807.
45. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *Neurosurgical focus*. 2000;8(5):Preview 1. PubMed PMID: 16865812.
46. Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003 Aug;34(8):1852-7. PubMed PMID: 12829865.
47. Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, Hanggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Jan;82(1):4-7. PubMed PMID: 20667856.
48. Phan TG, Huston J, 3rd, Brown RD, Jr., Wiebers DO, Piepgras DG. Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *Journal of neurosurgery*. 2002 Nov;97(5):1023-8. PubMed PMID: 12450022.
49. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Feb;32(2):485-91. PubMed PMID: 11157187.
50. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10. PubMed PMID: 12867109.
51. White PM, Wardlaw J. Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):90-1. PubMed PMID: 12867103.
52. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger factors for rupture of intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics. *Journal of neurology*. 2012 Jul;259(7):1298-302. PubMed PMID: 22186848. Pubmed Central PMCID: 3390687.
53. Kapoor S. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorders. Current pain and headache reports. 2013 May;17(5):334. PubMed PMID: 23584563. Pubmed Central PMCID: 3631521.
54. Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2005;19(1):31-8. PubMed PMID: 15528882.

55. Reijneveld JC, Wermer M, Boonman Z, van Gijn J, Rinkel GJ. Acute confusional state as presenting feature in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: frequency and characteristics. *Journal of neurology*. 2000 Feb;247(2):112-6. PubMed PMID: 10751113.
56. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Aug;43(8):2115-9. PubMed PMID: 22821609.
57. Edlow JA, Fisher J. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage: time to change the guidelines? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Aug;43(8):2031-2. PubMed PMID: 22821612.
58. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocritical care*. 2005;2(2):110-8. PubMed PMID: 16159052.
59. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, Arian F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of the Spanish society of neurosurgery management guideline]. *Neurocirugia*. 2011 Apr;22(2):93-115. PubMed PMID: 21597651. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: guía de tratamiento del grupo de patología vascular de la sociedad Española de neurocirugía.
60. Schattlo B, Fathi AR, Fandino J. Management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Swiss medical weekly*. 2014;144:w13934. PubMed PMID: 24782062.
61. Kapapa T, Tjahjadi M, Konig R, Wirtz CR, Woischneck D. Which Clinical Variable Influences Health-Related Quality of Life the Most After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage? Hunt and Hess Scale, Fisher Score, World Federation of Neurosurgeons Score, Brussels Coma Score, and Glasgow Coma Score Compared. *World neurosurgery*. 2012 Sep 25. PubMed PMID: 23022643.
62. Starke RM, Connolly ES, Jr., Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid H. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2011 Sep;15(2):241-6. PubMed PMID: 21761274.
63. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *Journal of neurosurgery*. 1990 Jul;73(1):18-36. PubMed PMID: 2191090.
64. Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP, Jr., Sahs AL, Graf CJ, Torner JC, et al. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery*. 1981 Aug;9(2):120-8. PubMed PMID: 7266809.
65. Kumar R, Friedman JA. Subarachnoid hemorrhage: the first 24 hours. A surgeon's perspective. *Neurocritical care*. 2011 Apr;14(2):287-90. PubMed PMID: 21076892.
66. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Archives of neurology*. 2005 Mar;62(3):410-6. PubMed PMID: 15767506.
67. Guo LM, Zhou HY, Xu JW, Wang Y, Qiu YM, Jiang JY. Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World neurosurgery*. 2011 Sep-Oct;76(3-4):292-8; discussion 53-4. PubMed PMID: 21986427.
68. Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surgical neurology*. 1998 May;49(5):563-5. PubMed PMID: 9586937.
69. Heros RC. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989 Jun;20(6):715-7. PubMed PMID: 2658205.
70. Auer LM, Mokry M. Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid hemorrhage and acute aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 1990 May;26(5):804-8; discussion 8-9. PubMed PMID: 2352599.
71. Jartti P, Karttunen A, Jartti A, Ukkola V, Sajanti J, Pyhtinen J. Factors related to acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Acta radiologica*. 2004 May;45(3):333-9. PubMed PMID: 15239431.
72. van Asch CJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJ. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010 Jan;31(1):67-70. PubMed PMID: 19850767.
73. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989 Jun;20(6):747-53. PubMed PMID: 2728040.

74. Oyama K, Criddle L. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical care nurse*. 2004 Oct;24(5):58-60, 2, 4-7. PubMed PMID: 15526491.
75. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011 Jun;31(6):1443-51. PubMed PMID: 21285966. Pubmed Central PMCID: 3130329.
76. Koenig MA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Continuum*. 2012 Jun;18(3):579-97. PubMed PMID: 22810250.
77. Abruzzo T, Moran C, Blackham KA, Eskey CJ, Lev R, Meyers P, et al. Invasive interventional management of post-hemorrhagic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery*. 2012 May;4(3):169-77. PubMed PMID: 22374130.
78. Amin-Hanjani S, Schwartz RB, Sathi S, Stieg PE. Hypertensive encephalopathy as a complication of hyperdynamic therapy for vasospasm: report of two cases. *Neurosurgery*. 1999 May;44(5):1113-6. PubMed PMID: 10232545.
79. Wartenberg KE, Parra A. CT and CT-perfusion findings of reversible leukoencephalopathy during triple-H therapy for symptomatic subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2006 Apr;16(2):170-5. PubMed PMID: 16629742.
80. Jabbarli R, Glasker S, Weber J, Taschner C, Olschewski M, Van Velthoven V. Predictors of severity of cerebral vasospasm caused by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013 Nov;22(8):1332-9. PubMed PMID: 23422346.
81. de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJ, Frijns CJ. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 May;44(5):1288-94. PubMed PMID: 23512975.
82. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijidicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Mar;43(3):697-701. PubMed PMID: 22198987.
83. Staalso JM, Edsen T, Romner B, Olsen NV. Transcranial Doppler velocimetry in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: intra- and interobserver agreement and relation to angiographic vasospasm and mortality. *British journal of anaesthesia*. 2013 Apr;110(4):577-85. PubMed PMID: 23257989.
84. Cremers CH, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJ, Velthuis BK, et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014 Feb;34(2):200-7. PubMed PMID: 24281744. Pubmed Central PMCID: 3915217.
85. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009 Dec;51(12):813-9. PubMed PMID: 19623472. Pubmed Central PMCID: 2773037.
86. Mir DI, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, et al. CT Perfusion for Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014 May;35(5):866-71. PubMed PMID: 24309123.
87. Sanelli PC, Ugorec I, Johnson CE, Tan J, Segal AZ, Fink M, et al. Using quantitative CT perfusion for evaluation of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011 Dec;32(11):2047-53. PubMed PMID: 21960495. Pubmed Central PMCID: 3237788.
88. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, et al. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):632-44. PubMed PMID: 15118110.
89. Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging in medicine*. 2011 Jun 1;3(3):287-97. PubMed PMID: 22773929. Pubmed Central PMCID: 3389822.
90. Hickmann AK, Langner S, Kirsch M, Baldauf J, Muller C, Khaw A, et al. The value of perfusion computed tomography in predicting clinically relevant vasospasm in patients with aneurysmal

subarachnoid hemorrhage. Neurosurgical review. 2013 Apr;36(2):267-78; discussion 78. PubMed PMID: 23104502.

91. Kunze E, Pham M, Raslan F, Stetter C, Lee JY, Solymosi L, et al. Value of Perfusion CT, Transcranial Doppler Sonography, and Neurological Examination to Detect Delayed Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Radiology research and practice. 2012;2012:231206. PubMed PMID: 23050146. Pubmed Central PMCID: 3462401.

92. Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M, et al. Using CT perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. Neuroradiology. 2011 Jun;53(6):425-34. PubMed PMID: 20694461. Pubmed Central PMCID: 3118045.

93. Chaudhary SR, Ko N, Dillon WP, Yu MB, Liu S, Cricqui GI, et al. Prospective evaluation of multidetector-row CT angiography for the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage: a comparison with digital subtraction angiography. Cerebrovascular diseases. 2008;25(1-2):144-50. PubMed PMID: 18073468.

94. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, et al. Value of Transcranial Doppler, Perfusion-CT and Neurological Evaluation to Forecast Secondary Ischemia after Aneurysmal SAH. Neurocritical care. 2013 Aug 28. PubMed PMID: 23982597.

95. Sanelli PC, Pandya A, Segal AZ, Gupta A, Hurtado-Rua S, Ivanidze J, et al. Cost-Effectiveness of CT Angiography and Perfusion Imaging for Delayed Cerebral Ischemia and Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. AJNR American journal of neuroradiology. 2014 May 8. PubMed PMID: 24812015.

96. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009 Nov;40(11):3493-8. PubMed PMID: 19762703.

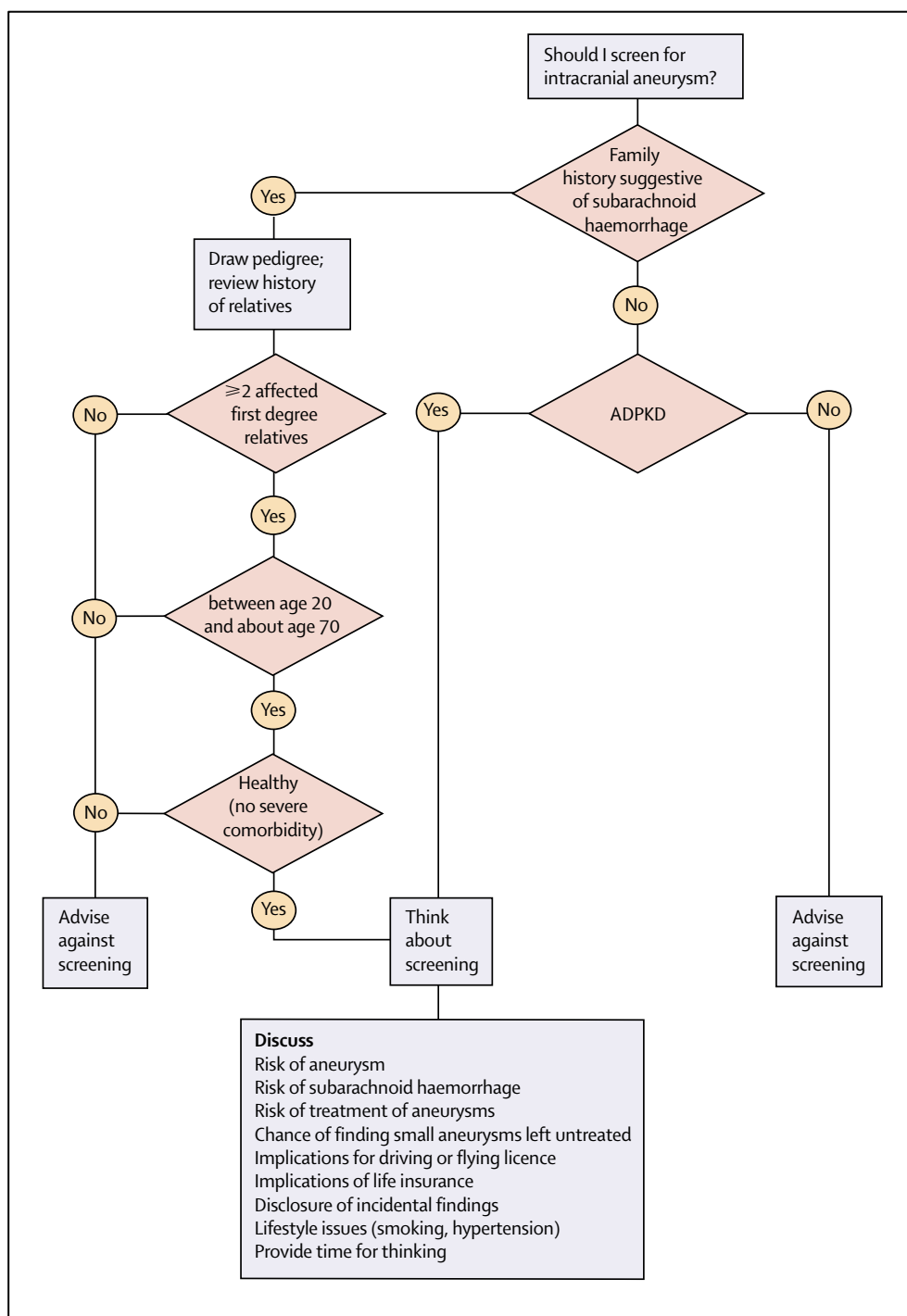
97. Lagares A, Cicuendez M, Ramos A, Salvador E, Alen JF, Kaen A, et al. Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. Acta neurochirurgica. 2012 Mar;154(3):405-11; discussion 11-2. PubMed PMID: 22234794.

98. Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, Turowski B, Steiger HJ, Hanggi D. Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013 May;44(5):1260-6. PubMed PMID: 23539527.

99. Killeen RP, Gupta A, Delaney H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al. Appropriate use of CT perfusion following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Bayesian analysis approach. AJNR American journal of neuroradiology. 2014 Mar;35(3):459-65. PubMed PMID: 24200901.

ANEXOS

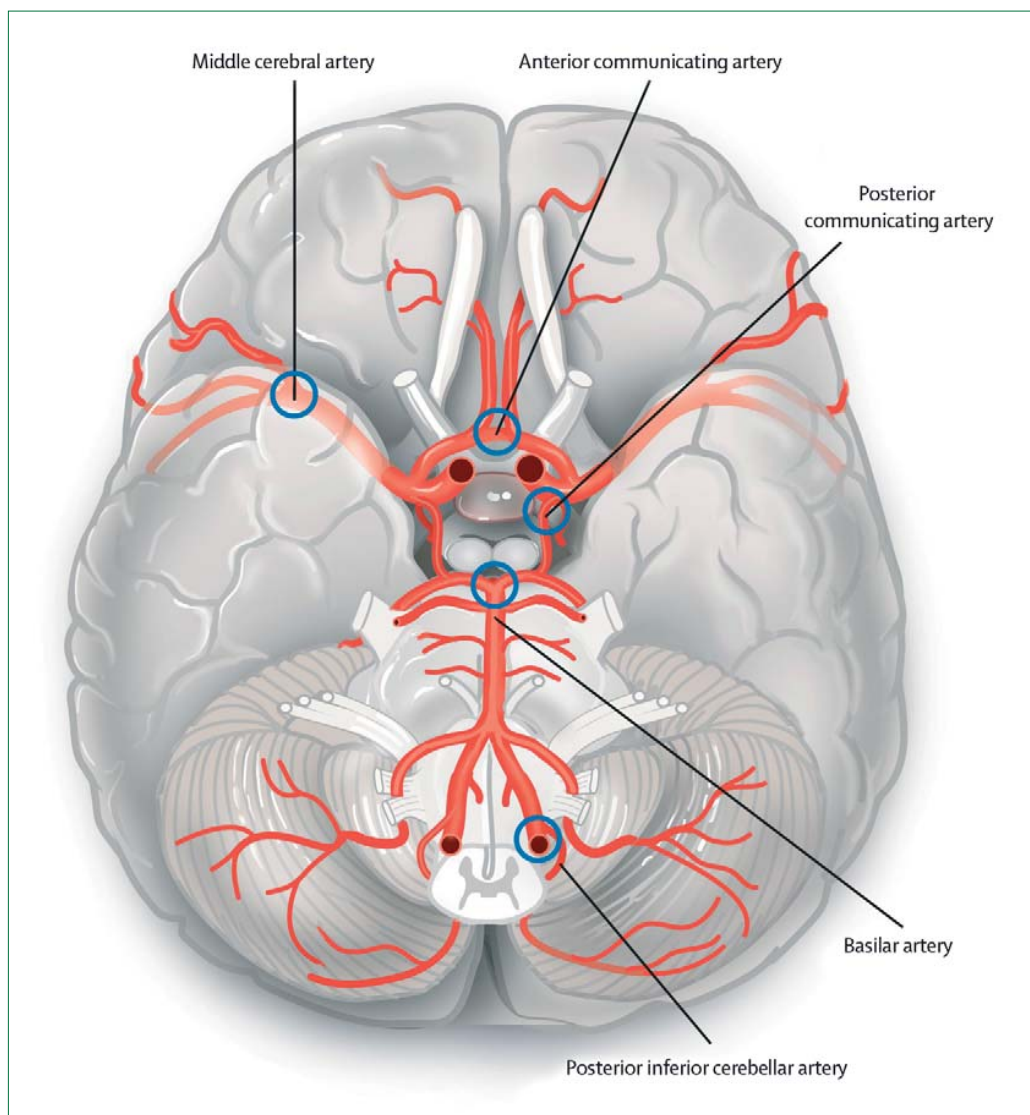
Figura 1. Critérios para rastreio de aneurismas intracranianos.



Reproduzida com a permissão do autor (Rinkel) e da revista de publicação (Lancet, Elsevier).

Fonte Original: Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. Lancet neurology. 2005 Feb;4(2):122-8

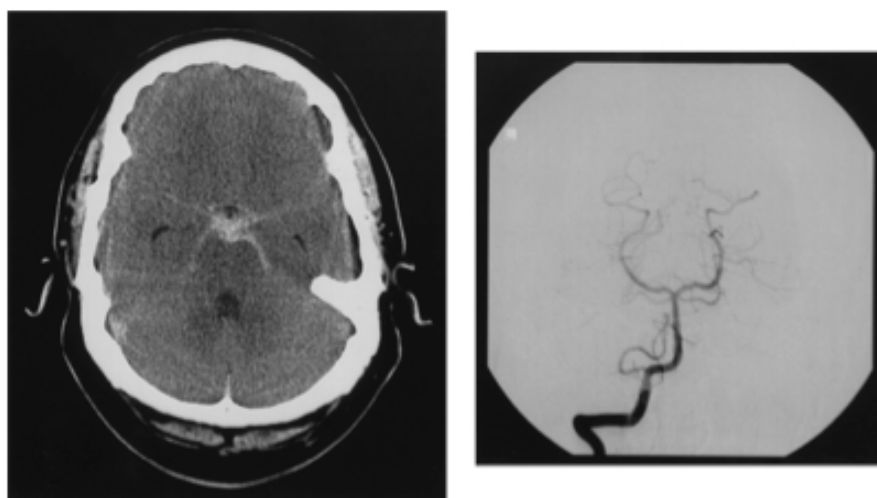
Figura 2. Artérias do Círculo de Willis e localização mais comum de aneurismas (círculos).



Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Lancet, Elsevier).

Fonte Original: van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):306-18.

Figura 3. Hemorragia perimesencefálica não aneurismática.



A hemorragia perimesencefálica não aneurismática é responsável por 10% dos casos de HSA^{(14),(4),(39)} e por dois terços dos que cursam com angiografia normal^(van Gijn J et al.,1985;van der Schaaf IC et al.,2004, citados por 41). Esta entidade caracteriza-se pela **acumulação localizada de sangue venoso**^{(van Gijn et al.,1985;Farrés et al.,1992;Ferber et al.,1992;Kitahara et al.,1993;Pinto et al.,1993;Vermeer et al.,1997, citados por 4),(7)} nas cisternas em torno do mesencéfalo, principalmente na região imediatamente anterior ao mesencéfalo^(van Gijn J. et al.,1985;van der Schaaf IC et al.,2004, citados por 41), acompanhada pela ausência de um aneurisma intracraniano na angiografia^{(4),(7)}. O prognóstico é favorável, dado que não se associa a re-hemorragia, défices isquémicos tardios decorrentes de vasoespasma ou hidrocefalia sintomática.^{(van Gijn et al., 1985;Rinkel et al.,1991;Schwartz and Solomon,1996, citados por 4),(Rinkel et al.,1992, citado por 4),(39)}

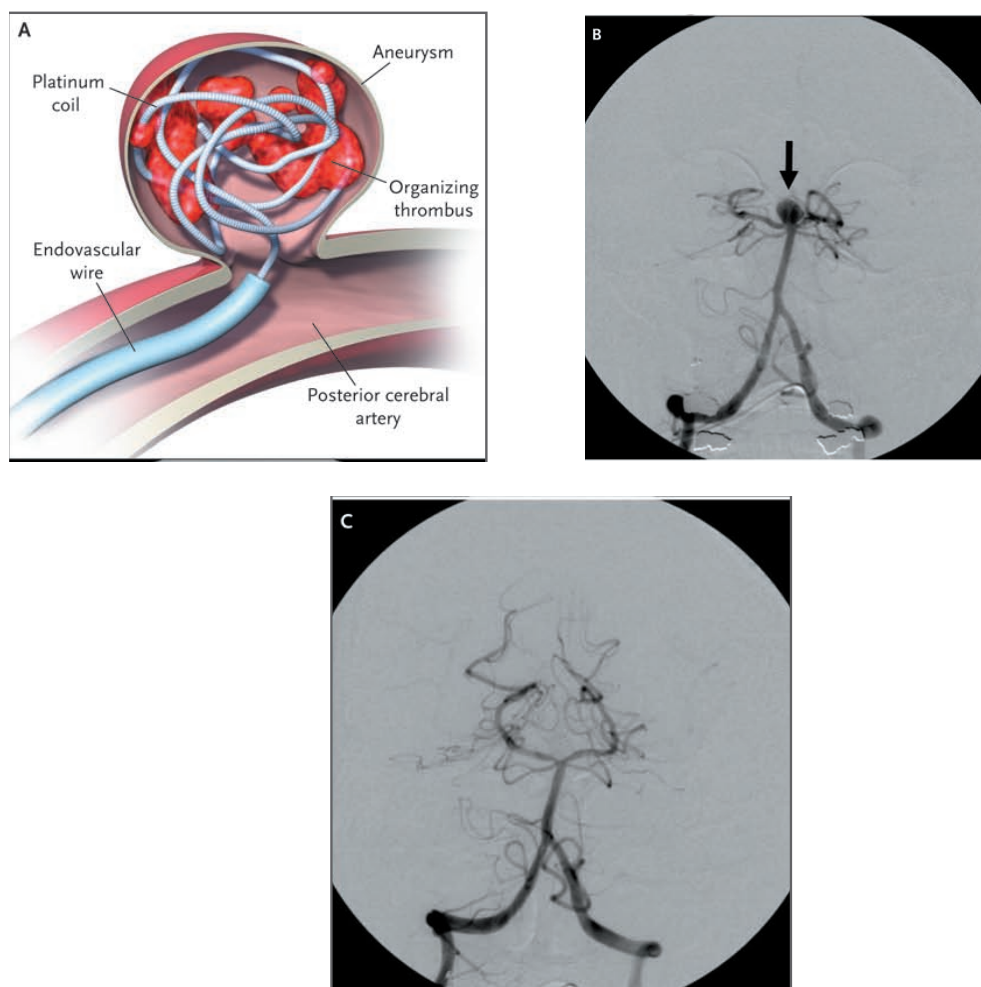
À esquerda: padrão típico da hemorragia perimesencefálica na TC sem contraste. O centro da hemorragia é a cisterna interpeduncular, com extensão para as porções basais da fissura de Sylvius.

À direita: a angiografia não mostra qualquer aneurisma nas artérias basilar ou vertebral direita (apesar de não mostrado, a angiografia da artéria vertebral esquerda também era normal), comprovando o diagnóstico de hemorragia perimesencefálica.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Brain, Oxford University Press).

Fonte Original: van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain : a journal of neurology. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78.

Figura 4. Tratamento endovascular.



Oclusão endovascular de aneurisma com colocação de *coil* (prótese metálica).

Painel A: Ilustração do *coil*, colocado através do colo do aneurisma por um catéter.

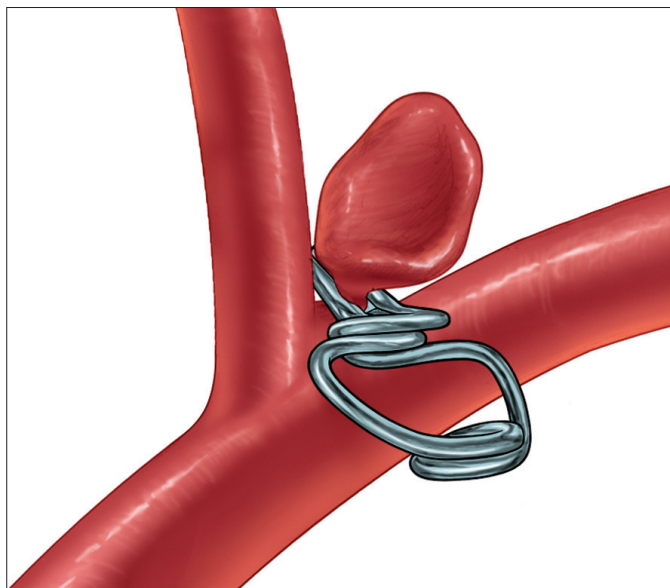
Painel B: Angiografia cerebral mostra aneurisma no topo da artéria basilar (seta).

Painel C: Angiografia cerebral após oclusão endovascular.

Reproduzida com a permissão de Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The New England journal of medicine. 2006 Jan 26;354(4):387-96, Copyright Massachusetts Medical Society.

Fonte Original: Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The New England journal of medicine. 2006 Jan 26;354(4):387-96.

Figura 5. Tratamento cirúrgico.



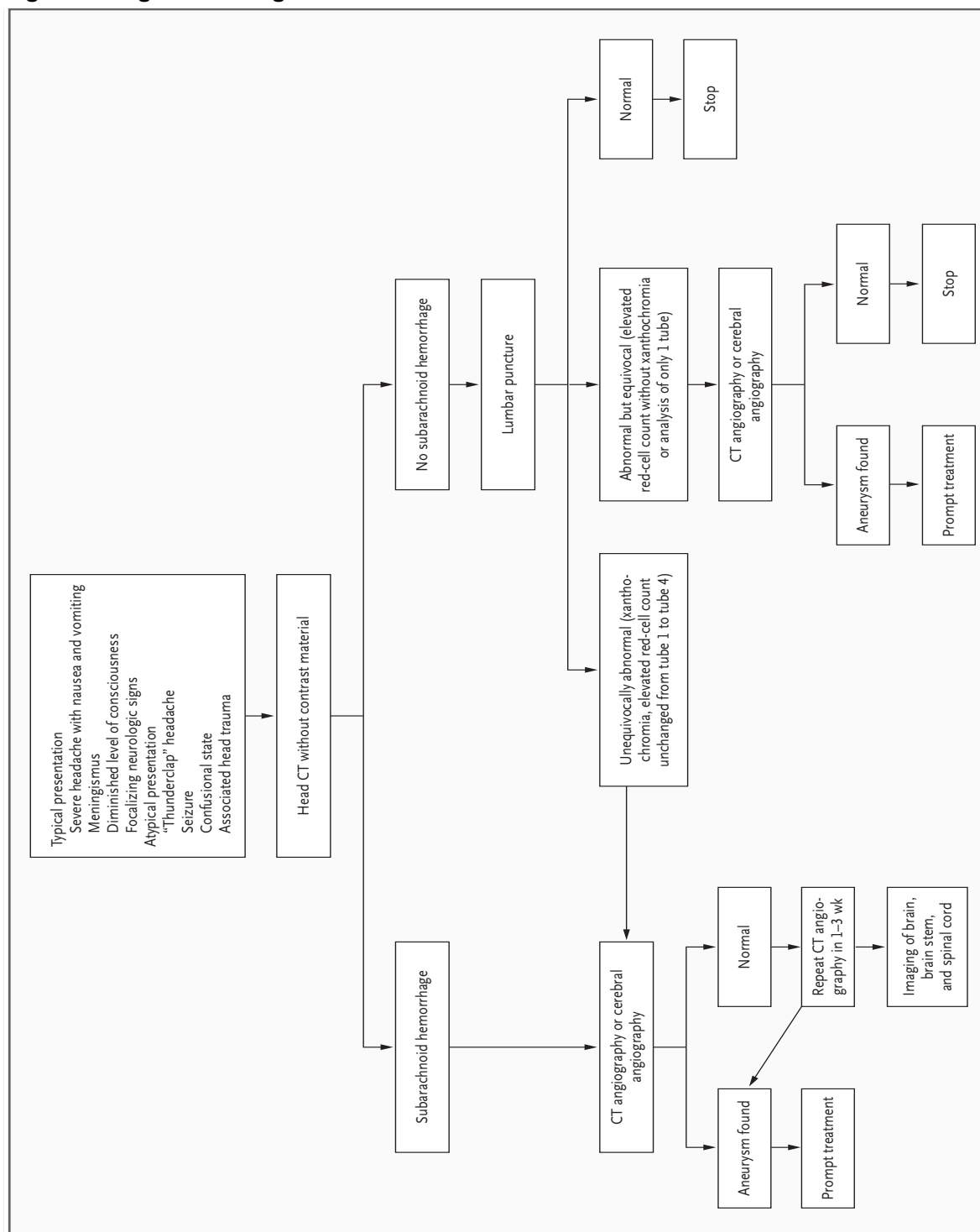
Abordagem cirúrgica de um ANR com colocação de clip metálico em torno do colo do aneurisma.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Lancet, Elsevier).

Fonte: Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. Lancet neurology. 2014 Apr;13(4):393-404.

Fonte Original: Williams LN, Brown RD, Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. Neurol Clin Pract. 2013 Apr; 3(2):99-108.

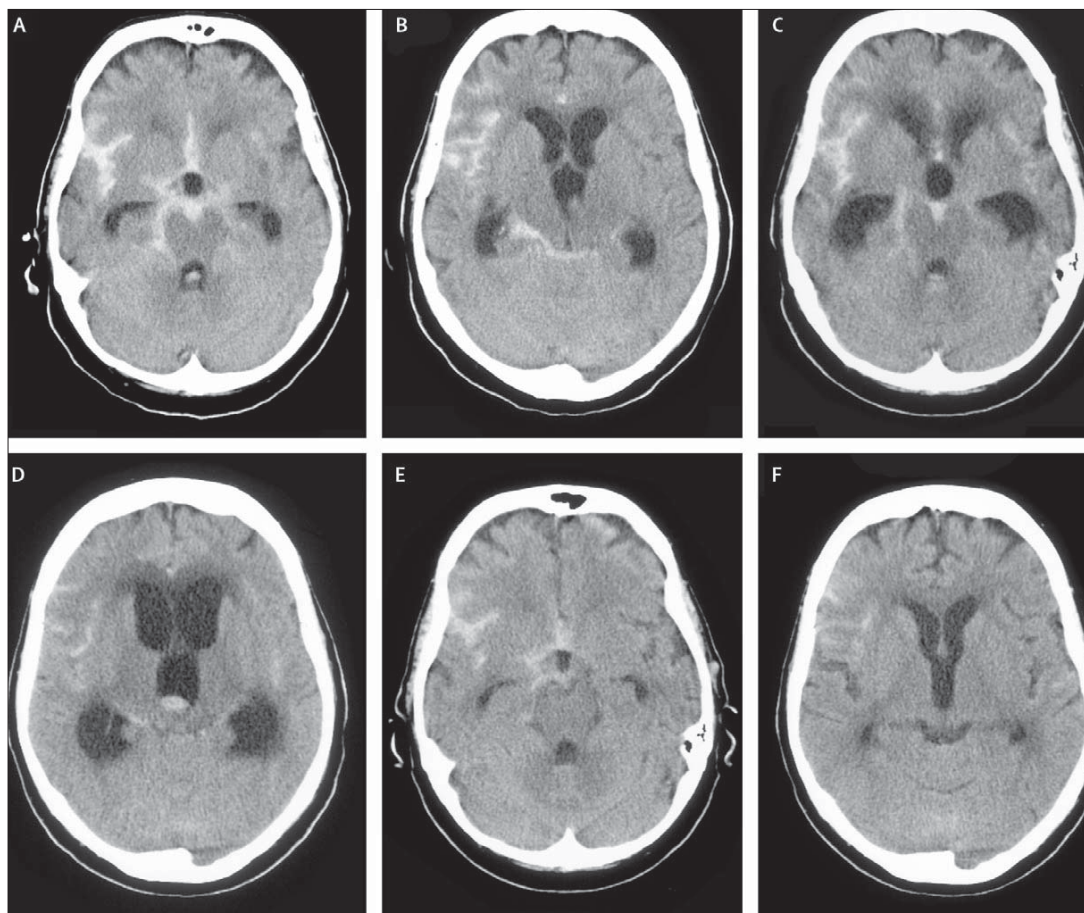
Figura 6. Algoritmo diagnóstico da HSA.



Reproduzida com a permissão de Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The New England journal of medicine. 2006 Jan 26;354(4):387-96, Copyright Massachusetts Medical Society.

Fonte Original: Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The New England journal of medicine. 2006 Jan 26;354(4):387-96.

Figura 7. Hidrocefalia aguda após HSA.



Evolução imagiológica num doente com hidrocefalia aguda após HSA (imagens de TC).

Painéis A e B: imagens de TC à admissão mostram já ventrículos dilatados; o doente estava desorientado.

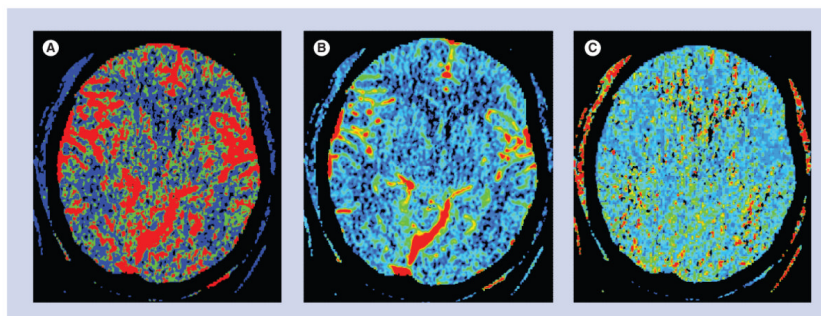
Painéis C e D: imagens de TC realizadas algumas horas depois mostram alargamento crescente dos ventrículos; clinicamente, a consciência do doente tinha deteriorado.

Painéis E e F; imagens de TC após realização de PL mostram redução do tamanho ventricular; o doente recuperou o nível de consciência.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Lancet, Elsevier).

Fonte Original: van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):306-18.

Figura 8. Mapas de perfusão.



Mapas de perfusão obtidos com TCP.

Painel A - mapa de FSC: representa o volume de sangue que se move num dado volume de parênquima cerebral por minuto.

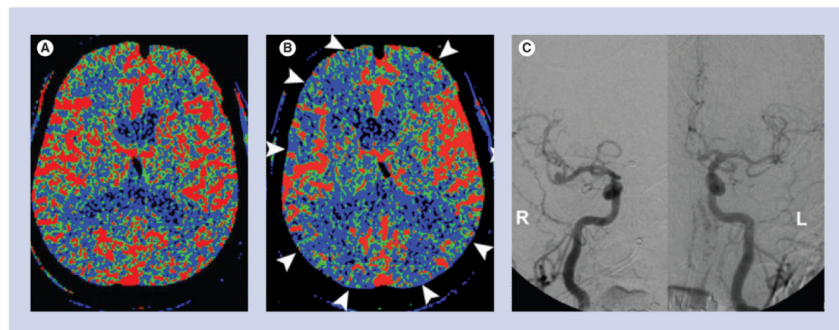
Painel B – mapa de VSC: representa o volume total de sangue nas artérias, veias e capilares.

Painel C – mapa de TMT: ilustra o tempo médio de trânsito do sangue desde o *input* arterial até ao *output* venoso.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Imaging in Medicine, Future Medicine).

Fonte Original: Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging in medicine*. 2011 Jun 1;3(3):287-97.

Figura 9. Diagnóstico de ICT com TCP.



Estudo de TCP em homem de 78 anos com HSA por ruptura de aneurisma na artéria comunicante anterior.

Painel A: Mapa de perfusão (FSC) obtido 4 dias após o *ictus* era normal.

Painel B: O doente desenvolveu alteração do estado de consciência 8 dias após o *ictus*; estudo de TCP mostra diminuição difusa do FSC (ponta de seta brancas).

Painel C: A angiografia realizada não mostra redução significativa das artérias cerebrais de grande/médio calibre, afastando a hipótese de vasoespasm. Deste modo, a ICT não foi causada por vasoespasm mas foi confirmada pela TCP.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Imaging in Medicine, Future Medicine).

Fonte Original: Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, Johnson CE, Tsiouris AJ, Comunale J, et al. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm. *Imaging in medicine*. 2011 Jun 1;3(3):287-97.

Tabela 1. Causas raras de HSA.

Panel 1: Rare causes of subarachnoid haemorrhage

Inflammatory lesions of cerebral arteries

- Mycotic aneurysms
- Borreliosis
- Behçet's disease
- Primary angiitis
- Polyarteritis nodosa
- Churg-Strauss syndrome
- Wegener's granulomatosis

Non-inflammatory lesions of intracerebral vessels

- Arterial dissection
- Cerebral arteriovenous malformations
- Fusiform aneurysms
- Cerebral dural arteriovenous fistulae
- Intracerebral cavernous angiomas
- Cerebral venous thrombosis
- Cerebral amyloid angiopathy
- Moyamoya disease

Vascular lesions in the spinal cord

- Saccular aneurysm of spinal artery
- Spinal arteriovenous fistula or malformation
- Cavernous angioma at spinal level

Sickle cell disease, coagulopathies

Tumours

- Pituitary apoplexy
- Cerebral metastases of cardiac myxoma
- Malignant glioma
- Acoustic neuroma
- Angiolipoma
- Schwannoma of cranial nerve
- Cervical meningiomas
- Cervical spinal cord haemangioblastoma
- Spinal meningeal carcinomatosis
- Melanoma of the cauda equina

Drugs

- Cocaine abuse
- Anticoagulant drugs

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Lancet, Elsevier).

Fonte Original: van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):306-18.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de cefaleia de início súbito e severa.

Box 2: Common causes of sudden severe headache^{1 14}

- Spontaneous (non-traumatic) subarachnoid haemorrhage
- Other secondary headache syndromes
 - Vascular—intracranial venous thrombosis; intracerebral, intraventricular, extradural, or subdural haemorrhage; ischaemic stroke; arterial dissection; vasculitides
 - Infection—for example, meningitis, encephalitis
 - Acute hydrocephalus—for example, colloid cyst of the third ventricle)
 - Intracranial tumour—including pituitary apoplexy
 - Intracranial hypotension—spontaneous or after dural puncture
 - Metabolic—for example, pheochromocytoma, tyramine ingestion with monoamine oxidase inhibitors
- Primary headache syndromes^{w2}
 - Thunderclap headache
 - Migraine
 - Cluster headache
 - Headache associated with sexual activity or exertion

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (BMJ).

Fonte: Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. Bmj. 2006 Jul 29;333(7561):235-40.

Fontes Originais: Davenport RJ. Sudden headache in the emergency department. Pract Neurol 2005;5:132-43.

Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 1994;344:590-3.

Tabela 3. Escalas de classificação clínica para HSA aneurismática – Hunt and Hess e Escala da Federação Mundial de Neurocirurgiões.

| Grade | Botterell et al. (4) | Hunt and Hess (7) ^a | WFNS (11) |
|-------|---|---|--|
| 1 | Conscious with or without signs of blood in the subarachnoid space | Asymptomatic or minimal headache and slight nuchal rigidity | GCS 15, no motor deficit |
| 2 | Drowsy without significant neurological deficit | Moderate-to-severe headache nuchal rigidity, no neurological deficit other than cranialnerve palsy | GCS 13 to 14, no motor deficit |
| 3 | Drowsy with neurological deficit and probably intracerebral clot | Drowsy, confusion, or mild focal deficit | GCS 13 to 14 with motor deficit |
| 4 | Major neurological deficit, deteriorating because of large intracerebral clots or older patients with less severe neurological deficit but pre-existing cerebrovascular disease | Stupor, moderate-to-severe hemiparesis, possibly early decerebrate rigidity and vegetative disturbances | GCS 7 to 12, with or without motor deficit |
| 5 | Moribund or near moribund with failing vital centers and extensor rigidity | Deep coma, decerebrate rigidity, moribund appearance | GCS 3 to 6, with or without motor deficit |

^aSerious systemic disease such as hypertension, diabetes, severe arteriosclerosis, chronic pulmonary disease, and vasospasm on angiography result in placement in next less favorable category.

SAH, subarachnoid hemorrhage.

Comparação entre as escalas de classificação clínica para HSA aneurismática. A escala de Hunt and Hess é uma adaptação da escala de Botterell; os 5 graus da escala avaliam a intensidade da reação inflamatória meníngea, a gravidade do(s) déficit(s) neurológico(s) e o estado de consciência⁽⁵⁸⁾. A escala da Federação Mundial de Neurocirurgiões (WFNS) é uma adaptação da Escala de Coma de Glasgow que tem em conta a presença de défices neurológicos focais⁽⁵⁸⁾.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Neurocritical Care).

Fonte: Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocritical care. 2005;2(2):110-8.

Fontes Originais: Botterell EH, Loughheed WM, Scott JW, Vandewater SL. Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1956 Jan;13(1):1-42.

Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968 Jan;28(1):14-20.

Drake CG, Hunt WE, Sano K et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. J Neurosurg. 1988 Jun;68(6):985-6.

Tabela 4. Escala de Coma de Glasgow.

| <i>Parameter</i> | <i>Score</i> |
|---|--------------|
| Eyes | |
| Open spontaneously | 4 |
| Open to verbal command | 3 |
| Open to pain | 2 |
| No eye opening | 1 |
| Best motor response | |
| Obeys to verbal command | 6 |
| Localizes to painful stimulus | 5 |
| Flexion withdrawal to pain | 4 |
| Abnormal flexion (decorticate rigidity) to pain | 3 |
| Abnormal extension (decerebrate rigidity) to pain | 2 |
| No response | 1 |
| Best verbal response | |
| Oriented and converses | 5 |
| Disoriented and converses | 4 |
| Inappropriate words | 3 |
| Incomprehensible sounds | 2 |
| No response | 1 |

A Escala de Coma de Glasgow trata-se da escala mais reconhecida e aceita, a nível mundial, para avaliar o estado de consciência⁽⁵⁸⁾. Esta escala avalia três componentes de modo separado: abertura dos olhos, resposta verbal e resposta motora; o grau obtido (entre 3 e 15) resulta da soma da avaliação de cada um dos 3 componentes⁽⁵⁸⁾, sendo que quanto menor o grau, pior o prognóstico do doente⁽⁷⁾.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Neurocritical Care).

Fonte: Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocritical care. 2005;2(2):110-8.

Fonte Original: Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.

Tabela 5. Escala de Fisher.

| <i>Grade</i> | <i>CT Scan</i> |
|--------------|--|
| 1 | No blood visualized |
| 2 | A diffuse deposition or thin layer with all vertical layers of blood (interhemispheric fissure, insular cistern, ambient cistern) less than 1 mm thick |
| 3 | Localized clots and/or vertical layers of blood 1 mm or greater in thickness |
| 4 | Diffuse or no subarachnoid blood, but with intracerebral or intraventricular clots |

Abbreviations: SAH, subarachnoid hemorrhage; CT, computed tomography.

A escala de Fisher foi criada em 1980 com o propósito de prever a ocorrência de vasoespasm após HSA, com base na quantidade de sangue subaracnoideu presente na TC inicial^(Fisher CM et al., 1980, citado por 58). Atualmente sabe-se que essa quantificação se correlaciona com o prognóstico do doente^(Hijdra et al., 1998, citado por 2), pelo que esta ferramenta é amplamente usada na prática clínica e em investigação.

Reproduzida com a permissão da revista de publicação (Neurocritical Care).

Fonte: Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocritical care. 2005;2(2):110-8.

Fonte Original: Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980 Jan;6(1):1-9.